

---

# TESIS DOCTORAL UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DEL EJE CARDIACO EN LA ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

---

Miguel Alvaro Navidad.

Directores:

Javier Plaza Arranz.

Joaquín Díaz Recasens

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
ENERO 2017





UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DEL EJE CARDIACO EN LA ECOGRAFÍA DEL PRIMER  
TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA

Miguel Alvaro Navidad

Directores:

Javier Plaza Arranz

Joaquín Díaz Recasens

Madrid.

Enero 2017



“Si quieres saber más de los bebes,  
este libro te ayudará”

Guillermo Alvaro Rodríguez.



## AGRADECIMIENTOS

Sin lugar a dudas este trabajo le pertenece a mi familia, a ellos les he robado el tiempo y la dedicación que me ha permitido llevarlo a cabo.

Cristina sin ti no hubiese sido posible, sin ti nada es posible, sólo puedo darte las gracias, gracias por tu paciencia, gracias por tu comprensión y cariño, sin tu inteligencia y visión sin tus consejos y opiniones nada es posible. Guillermo y Manuel, sin duda sois y seréis nuestra gran obra. Sois la fuerza y la luz que me guía día a día. Pediros perdón por el tiempo robado, por los juegos perdidos y los abrazos olvidados.

A mis padres, este trabajo es el fruto maduro de la semilla que sembrasteis hace muchos años, siempre habéis sido el espejo en el que mirarme. Sin vuestro apoyo y empuje no hubiese sido posible. A mi hermano, por ser eso, mi hermano. Juan y Charo me habéis acogido como un hijo, sin vuestro apoyo incondicional no hubiese sido posible, gracias.

A mis maestros y amigos, Javier, Luis y Joaquín, vosotros sois los responsables de mi inquietud y pasión por la ecografía, me habéis enseñado no sólo todo lo sé sino todo lo que vosotros sabéis, la importancia de los detalles y de las cosas pequeñas y que siempre con esfuerzo, trabajo y tesón el trabajo está bien hecho.

A mis compañeros y amigos, Alta, Mari Cruz, Marta, Carmen, Marisa, Eva, sin vuestro esfuerzo, paciencia y sacrificio no podría haberlo realizado.

No quiero terminar sin olvidar a aquellos que no han tenido el tiempo suficiente para ver finalizado este trabajo y ya no están entre nosotros, Luis gracias por tus interminables comidas llenas de buenos consejos.

A todos vosotros, gracias.





**INDICES****INDICE GENERAL**

Agradecimientos .....	7
Indices .....	9
Indice general.....	9
Indice de Tablas .....	13
Indice de ilustraciones .....	17
Indice de abreviaturas .....	19
Introducción .....	23
Protocolo de exploración ecográfica en el primer trimestre .....	25
Resultados de la exploración en el primer trimestre: .....	28
Cribado de anomalías estructurales .....	28
Cribado de aneuploidias .....	35
Corazón fetal.....	41
Embriología cardiaca.....	41
Anatomía ecográfica del corazón fetal .....	45
Clasificación de las cardiopatías congénitas.....	51
Cribado de cardiopatías .....	53
Eje cardiaco .....	65
Hipótesis.....	73
Formulación de la hipótesis .....	74

Tesis.....	75
Objetivos .....	75
Primario.....	75
Secundario .....	75
Material y métodos.....	76
Tipo de estudio .....	76
Población de estudio.....	76
Valoración ecográfica.....	79
Estudio genético.....	82
Selección de la muestra .....	83
Recogida de datos y Análisis estadístico.....	83
Resultados.....	86
Universo del estudio .....	86
Resultados de la ecografía del primer trimestre .....	88
Eje cardiaco en el primer trimestre .....	94
Eje cardiaco y cromosomopatías .....	97
Cribado de cardiopatías .....	104
Antítesis o discusión .....	126
Resultados ecografía del primer trimestre .....	126
Resultados cribado combinado .....	129
Eje cardiaco en el primer trimestre .....	130

Eje cardiaco y cribado de cromosomopatías .....	131
Cribado de cardiopatías: Papel del Eje cardiaco, TN y DV .....	132
Conclusiones .....	141
Objetivo primario.....	141
Objetivos secundarios.....	141
Bibliografía .....	143



## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Indicaciones de ecocardiografía fetal precoz en semana 16. ....	32
Tabla 2: Clasificación anatómica de las cardiopatías congénitas. ....	52
Tabla 3: Casos y Prevalencia por 10,000 nacidos 1980-2014. EUROCAT .....	54
Tabla 4: Riesgo de recurrencia en cardiopatías congénitas no síndrómicas. ....	58
Tabla 5: Estrategias de cribado de cardiopatías .....	63
Tabla 6: Estimación de eficacia según diferentes estrategias de cribado. ....	63
Tabla 7: Eficacia cribado en primer trimestre. Modificado de Cardiología Fetal.....	64
Tabla 8: Eficacia cribado en primer trimestre. Modificado de Cardiología Fetal.....	64
Tabla 9: Resultados del eje cardiaco en el segundo trimestre de la gestación.....	69
Tabla 10: Características de la población estudiada.....	87
Tabla 11: Resultados de Translucencia Nucal.....	89
Tabla 12: Resultados del estudio del Hueso Nasal en la población estudiada.....	90
Tabla 13: Resultados del estudio de la onda de velocimetría de flujo del Ductus venoso en la población estudiada. ....	91
Tabla 14: Resultados del IR Combinado para cribado de trisomía 13, 18 y 21 .....	92
Tabla 15: Resultados del IR Combinado para trisomía 21. ....	93
Tabla 16: Resultados globales de cromosomopatías en la población estudiada. ....	94
Tabla 17: Resultados de eje cardiaco en primer trimestre.....	94
Tabla 18: Relación del eje cardiaco y H Nasal, Ductus Venoso, TRA y Raza.....	97

Tabla 19: Resultados del eje cardiaco $\pm 2$ DS para el cribado de cromosomopatías. ....	99
Tabla 20: Resultados del eje cardiaco $\pm 2$ DS para el cribado de cromosomopatías en población con IRC T21 $> 1/250$ ó IRC T18 $>1/250$ . ....	100
Tabla 21: Área bajo la curva ROC para cada modelo de predicción en población general .....	101
Tabla 22: Área bajo la curva ROC para cada modelo de predicción en población IRC $>1/250$ .....	101
Tabla 23: Capacidad de detección de cromosomopatías para un eje cardiaco $<40^\circ$ o $>57^\circ$ .....	103
Tabla 24: Capacidad de detección de cromosomopatías para un eje cardiaco $>40$ ó $>57$ en población con IRC T21 o T18 de $1/250$ .....	103
Tabla 25: Resultados del cribado de cardiopatías congénitas en nuestra población ..	105
Tabla 26: Tabla de frecuencias de Cardiopatías .....	106
Tabla 27: Resultado de cribado de cardiopatías empleando eje cardiaco $\pm 2$ desviaciones estándar en población general .....	108
Tabla 28: Resultados del cribado de cardiopatías en población general empleando eje cardiaco $\pm 2.625$ 1.5 DS ( $< 35$ o $> 61$ ). ....	110
Tabla 29: Resultados del cribado de cardiopatías en fetos euploides empleando 2 desviaciones estándar.....	112
Tabla 30: Resultados del cribado de cardiopatías en población euploide empleando ejes superiores a 61 e inferior a 35. (1.5DS) .....	113
Tabla 31: Papel de la TN $> 3.5$ en el cribado de cardiopatías en población general. ....	114
Tabla 32: Papel de la TN $> 3.5$ mm en fetos euploides como método de cribado de cardiopatías.....	115

Tabla 33 :Papel del DV en el cribado de cardiopatías en población general.....	116
Tabla 34: Papel del DV en fetos euploides. ....	116
Tabla 35 Curva ROC en población global .....	117
Tabla 36: Curva ROC en feto euploide.....	117
Tabla 37: Resultados de sensibilidad y Especificidad de la combinación de la TN > 3.5 y DV reverso/ausente para el cribado de cardiopatías en población euploide.....	118
Tabla 38: Cribado de cardiopatías mediante valoración del eje cardiaco en población de alto riesgo. ....	119
Tabla 39: Cribado de cardiopatías mediante valoración del eje cardiaco en población de alto riesgo euploide. ....	120
Tabla 40: Resultados del cribado de cardiopatías empleando $\pm 1.5$ DS en población de alto riesgo.....	121
Tabla 41: Resultado del cribado de cardiopatías +/- 1.5DS en población euploide de alto riesgo.....	121
Tabla 42: Comparación de diferentes estrategias de cribado de cardiopatías mayores y detección sobre el global de cardiopatías en población euploide. ....	122
Tabla 43: Relación de casos y TN, DV y ángulo cardiaco. ....	125
Tabla 44: Prevalencia de trisomía 21, 13 y 18 en nuestra serie .....	127
Tabla 45: Hueso Nasal. Comparación entre datos propios y publicados .....	128
Tabla 46: Ductus Venoso. Comparación entre datos propios y publicados .....	128
Tabla 47: Resultados IRC con punto de corte >1/100 y 1/250 .....	130
Tabla 48: Eje cardiaco en primer trimestre de la gestación en fetos sanos.....	131



Tabla 49: Papel de la TN en el cribado de cardiopatías. Comparación con la bibliografía

..... 135

Tabla 50: Papel del DV en el cribado de cardiopatías. Comparación con Bibliografía. 136

## INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Medición de TN según criterios SEGO y FMF.....	27
Ilustración 2: Medición de la OVF del DV. Flujo reverso en onda a. ....	27
Ilustración 3: Embriología cardiaca. Tomado de Okamoto et al.2010 .....	43
Ilustración 4: Embriología cardiaca. Tomado Okamoto et al. 2010 .....	44
Ilustración 5: Medición de eje cardiaco según técnica descrita.....	80
Ilustración 6: Medición eje cardiaco en relación con Cardiopatía .....	81
Ilustración 7: Eje cardiaco en contexto de Canal y trisomia 21.....	81



## INDICE DE ABREVIATURAS

DBP: Diámetro biparietal.

dcha.: Derecha.

DSVD: Doble salida ventrículo derecho

DV: Ductus venoso.

Esp: Especificidad.

f-b hCG: fracción libre beta de la gonadotropina coriónica humana.

FP: Falso positivo

FN: Falso Negativo.

HN: Hueso Nasal.

IR: Índice de riesgo.

IRC: Índice de riesgo combinado.

ISUOG: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

Izq.: Izquierda.

Kg: Kilogramo.

LCC: Longitud cráneo caudal.

LH+/-: Likelihood ratio positiva o negativa (Razón de probabilidad positiva o negativa).

LHR+/-: Likelihood ratio positiva o negativa (Razón de probabilidad positiva o negativa).

mg: miligramo.

MHz: Megahercios.

mL: Mililitro.

mm: milímetro.

MoM: Múltiplos de la mediana.

MoMc: Múltiplos de la mediana corregidos.

Nc: no consta.

OR: Odds ratio.

OVF: Onda de velocimetría de flujo.

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo.

RR: Riesgo relativo.

Sd.: Síndrome.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Sens: Sensibilidad

SERMAS: Servicio Madrileño de Salud.

SESEGO: Sección de ecografía de la SEGO.

T. Fallot: Tetralogía de Fallot.

T13: Trisomía 13.

T18: Trisomía 18.

T21: Trisomía 21.

TD: Tasa de detección.

TGV o TGA: Transposición de grandes arterias o vasos.

TGVc: Transposición de grandes arterias o vasos corregida.

TN: Translucencia nuchal.

VD: Ventrículo derecho.

VI: Ventrículo izquierdo.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo





## INTRODUCCIÓN

En nuestro medio el control del embarazo está bien definido tanto por las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de ginecología y obstetricia (SEGO), como por la guía de asistencia al embarazo y puerperio publicada por el ministerio de sanidad. En ellas se establecen al menos la realización de dos ecografías en el primer y segundo trimestre de la gestación, ampliada a una tercera durante el tercer trimestre, esta última ecografía recogida únicamente por la SEGO.(1,2)

Los objetivos de las diferentes exploraciones ecográficas están claramente expuestos en las diferentes guías de asistencia prácticas de la SEGO, así como el momento de realizar cada exploración, la metodología de la misma, el tiempo recomendado para realizarla y sus limitaciones.(3,4) Dichas guías nacionales de actuación se ajustan y recogen los diferentes criterios ecográficos y de calidad publicados por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).(5,6)

En los últimos años, la ecografía del primer trimestre de la gestación ha cobrado un especial protagonismo, así hemos pasado de realizar una exploración ecográfica orientada a datar la gestación, a una exploración minuciosa orientada tanto al estudio morfológico de feto como al cribado de patologías que puedan comprometer la gestación.(3,6) Esta evolución sólo ha sido posible gracias al empuje científico llevado a cabo por diferentes grupos de trabajo y acompañado por el desarrollo tecnológico de los ecógrafos, equipados con sondas abdominales y vaginales de alta frecuencia, que han supuesto un incremento en la resolución temporal y espacial. En este contexto, en 2011 el grupo de Nicolaides, propone establecer la ecografía del primer trimestre como piedra angular para el cuidado de la gestante, realizando en este momento el cribado de aneuploidias, malformaciones, preeclampsia, parto pretérmino, diabetes, ... y estratificar de este modo a las gestantes para ajustar los cuidados prenatales que deben tener.(7,8). Para tal fin, además de los marcadores ecográficos ya conocidos como la Translucencia nuchal, es necesario incorporar diferentes marcadores biológicos, demográficos, bioquímicos y desarrollar nuevos marcadores ecográficos que permitan mediante un adecuado manejo estadístico ajustar el riesgo individual de cada embarazo.(7–10)



Por tanto, entramos en una nueva era en cuanto al seguimiento y determinación de los riesgos obstétricos de manera personalizada e individualizada desde la valoración del primer trimestre, siendo la ecografía el principal instrumento para todo ello.

Por otro lado, es obligado mencionar que las demandas sociales han empujado a un cambio de modelo en la relación médico paciente, abandonando el papel paternalista del médico por un modelo de relación deliberativo, en el cual se consigue un mayor respeto por la autonomía del paciente tratando de informar y ayudar en la toma de decisiones, sin influir en las mismas ni entrar en deliberaciones morales. Este cambio de relación, unido a una demanda creciente de la gestante por obtener un diagnóstico prenatal lo más precoz y preciso posible de los posibles defectos congénitos que pueden presentarse para poder informarse y con ello poder decidir sobre el curso de la gestación, han contribuido en mayor o menor medida a impulsar el diagnóstico prenatal en el primer trimestre tanto de las anomalías cromosómicas como malformativas. Es preciso mencionar también el cambio legislativo ocurrido en el pasado reciente, que ha permitido al profesional acercarse a las demandas sociales bajo cobertura legal, posibilitando ofrecer un diagnóstico y pronóstico más preciso que permite a la mujer y pareja decidir sobre el curso de su gestación.

Además, los avances tecnológicos no sólo han llegado a los ecógrafos, sino las técnicas genéticas han evolucionado hasta crear un modelo de cribado de aneuploidias basado en el ADN fetal en sangre materna, obteniendo resultados hasta ahora considerados utópicos revolucionando el cribado de las aneuploidias más frecuentes.(11–13).

Actualmente los sistemas públicos de salud se encuentra en la coyuntura de poder introducir el cribado de síndrome de Down mediante ADN fetal en sangre materna, que debido a su alto coste no parece posible emplearlo como cribado poblacional, por tal motivo se plantea establecer un modelo contingente empleando el cribado combinado como primera línea seguido del ADN fetal en sangre materna.(12,13) Por todo ello, la búsqueda de nuevos marcadores ecográficos secundarios de aneuploidias que permitan mejorar el actual cribado combinado sigue estando vigente, siendo imprescindible para

ajustar las indicaciones del ADN fetal en sangre materna y tratar de reducir costes optimizando el modelo de cribado contingente.

#### PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA EN EL PRIMER TRIMESTRE

La Guía de práctica clínica de la SEGO sobre el Control prenatal del embarazo publicada en 2010, establece la necesidad de realizar tres exploraciones ecográficas a lo largo del curso de la gestación de bajo riesgo (Figura1), realizando una exploración por trimestre y cada una de ellas con unos objetivos bien establecidos acordes al protocolo de diagnóstico prenatal de la SEGO.(1)

	<b>Edad gestacional</b>	<b>Modalidad</b>
<b>Primera ecografía</b>	12ª semana (11 <sup>+0</sup> a 13 <sup>+6</sup> )	Exploración ecográfica del I trimestre de la gestación
<b>Segunda ecografía</b>	20ª semana (18 <sup>+0</sup> a 21 <sup>+6</sup> )	Exploración ecográfica del II trimestre de la gestación
<b>Tercera ecografía</b>	32ª semana (32 <sup>+0</sup> a 34 <sup>+6</sup> )	Exploración ecográfica del III trimestre de la gestación

Figura 1: Exploraciones ecográficas durante la gestación.(1)

Para la ecografía del primer trimestre de la gestación, el momento para su realización se establece entre la semana 11 y 14 de gestación; entre los objetivos de la ecografía además de identificar el número de embriones, establecer corionicidad, datar la gestación, recoge la medición de la TN como marcador de aneuploidias y la observación de la morfología embrionaria como método de cribado de las anomalías estructurales junto con la ecografía de la semana 20 de gestación.(1)

Posteriormente en 2013, la ISUOG publicó la guía práctica para la realización la ecografía del primer trimestre de la gestación, en ella advierte que la evolución tecnológica permite actualmente realizar además de los objetivos previamente establecidos, la búsqueda de marcadores de aneuploidias y cribado de malformaciones con expresión en este periodo de la gestación. Además, recogen los criterios de viabilidad fetal, medidas posibles en el embrión y feto (Longitud cráneo caudal (LCC), diámetro biparietal (DBP)). Como método para datar la gestación establecen el empleo del LCC y DBP entre semana 8 -13+6 semanas de gestación.(6)

<b>Edad Gestacional</b>	<b>Ecografía del primer trimestre: 11<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> semanas</b>
<b>Objetivos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identificar el número de embriones.</li> <li>2. En el caso de gestación múltiple, diagnóstico de cigosidad.</li> <li>3. Identificación del latido cardíaco embrionario.</li> <li>4. Estimación de la edad de gestación.</li> <li>5. Detección y medida de la translucencia nuchal (marcador de cromosomopatía fetal).</li> <li>6. Observación de la morfología embrionaria.</li> <li>7. Identificar la existencia de patología uterina y de los anejos.</li> </ol>

Figura 2: Objetivos de la ecografía del primer trimestre.(1)

En 2015, desde la sección de ecografía de la SEGO (SESEGO), se procede a actualizar las guías de práctica clínica de nuestro entorno, modificando y actualizando el protocolo existente hasta el momento y adoptando en gran medida las recomendaciones establecidas desde la ISUOG para la realización de la ecografía en este momento de la gestación(3). La exploración ecográfica debe realizarse entre la 11 -13+6 semanas de gestación, la vía de exploración puede ser tanto abdominal como transvaginal y el tiempo óptimo de exploración debe ser de 25 minutos.(3)

En cuanto al estudio de marcadores de aneuploidias, la Guía de práctica clínica de la SEGO, únicamente recoge la medición de la Translucencia nuchal, siguiendo los criterios de medición de la Fetal Medicine Foundation:(3,6)

- LCC entre 45 y 84 mm.
- Vía abdominal o vaginal.
- Feto en posición neutra.
- Sección medio-sagital, utilizando como marcadores que deben visualizarse en el mismo plano la punta ecogénica de la nariz, la forma rectangular del paladar, el Diencefalo y la TN.
- Magnificación: incluir solo cabeza y parte superior del tórax.
- Identificación de la membrana amniótica separada del feto y de la posible interposición del cordón.
- Cálipers on-on.
- Reducir la ganancia.

- Medir la zona de máxima sonolusencia.
- Medir al menos 3 veces y elegir la mayor.



Ilustración 1: Medición de TN según criterios SEGO y FMF

El resto de marcadores secundarios, tales como el Ductus venoso (DV), hueso nasal (HN), regurgitación tricuspídea (RT), quedan a criterio de cada unidad de diagnóstico prenatal y de los protocolos de cada centro.

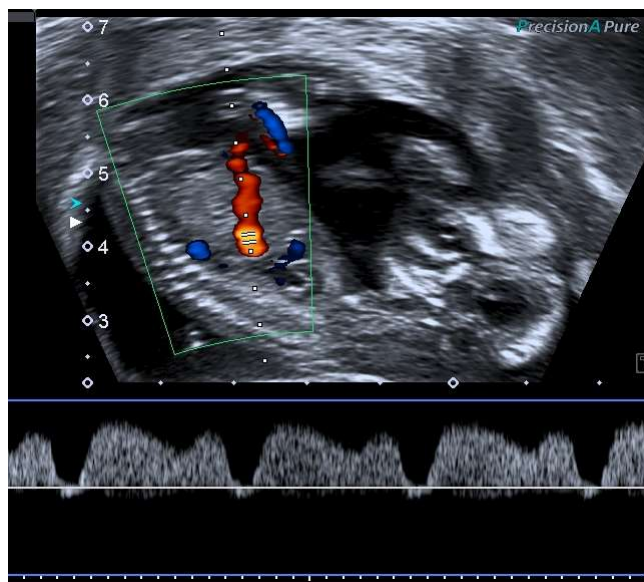


Ilustración 2: Medición de la OVF del DV. Flujo reverse en onda a.

Tabla 1. Exploración anatómica fetal entre 11ª y 13+6 semanas	
<b>Cabeza</b>	Integridad ósea y de línea media. Ventriculos laterales. Plexos coroideos
<b>Cara</b>	Perfil. Hueso nasal. Órbitas con cristalinos. Labio superior.
<b>Cuello</b>	Translucencia nuchal. Excluir masas-colecciones líquidas.
<b>Columna</b>	Integridad y alineación vertebral. Piel intacta.
<b>Tórax</b>	Pulmones simétricos, descartar derrames y tumores. Diafragma íntegro.
<b>Corazón</b>	Cuatro cámaras simétricas y ritmo regular. Apex izquierdo. Situs.
<b>Abdomen</b>	Estómago intraabdominal izquierdo. Riñones y vejiga.
<b>Pared</b>	Insertión umbilical normal, con pared íntegra.
<b>Extremidades</b>	3 segmentos de los cuatro miembros: integridad, alineación, movilidad
<b>Anejos</b>	Ecoestructura placentaria. Cordón con 3 vasos.
Modificado de: ISUOG Practice Guidelines. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41:102-113	

Figura 3: Objetivos de la exploración anatómica en el primer trimestre. Tomado Guía práctica asistencia Exploración ecográfica del primer trimestre. SEGO. 2015(3)

## RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN EN EL PRIMER TRIMESTRE:

### CRIBADO DE ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

La capacidad diagnóstica de la ecografía del primer trimestre está determinada por diferentes factores, pero sin duda alguna la edad gestacional en la que la realicemos es probablemente el que más peso tiene, tanto por el desarrollo embriológico del feto como por el tamaño de las estructuras que queremos estudiar. El empleo de la ecografía transvaginal con sondas de alta frecuencia, nos permite obtener imágenes con una mayor resolución mejorando la detección de anomalías sobretodo en edades gestacionales precoces.(14)

Por otro lado, un protocolo de exploración sistemático y bien estructurado, se ha considerado esencial para incrementar la sensibilidad y rentabilidad diagnóstica de la

ecografía en el primer trimestre, pues permite un estudio sistemático y bien estructurado del feto. (15,16)

Las primeras series publicadas en la década de los 90 del siglo pasado, recogidas en el metanálisis de Chitty y Pandya publicado en 1997, establecen globalmente una Tasa de Detección (TD) de anomalías estructurales en el primer trimestre del 66% combinando la vía Transabdominal y Transvaginal, a pesar de lo heterogénea de las muestras y que no todos los autores la definen adecuadamente, ni reportan la tasa de falsos negativos. En esta misma revisión, también se establece la importancia de la Translucencia nuchal como marcador no sólo de aneuploidias sino también de malformaciones fetales, principalmente cardiopatías (Canal AV, comunicación interventricular), onfalocele, anomalías esqueléticas...(14,15)

Como era esperable, estas tasas de detección han ido incrementándose a lo largo de estos años, tanto por la mejora tecnológica de los ecógrafos y transductores como por una exploración morfológica del feto sistemática y estructurada orientada a la detección precoz de anomalías estructurales y de marcadores de aneuploidias.

#### ANOMALIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

---

En relación a las anomalías del sistema nervioso central, actualmente, la tasa de detección de la secuencia exencefalia-anencefalia-acrania es muy elevada rondando el 100% siempre y cuando el explorador este adecuadamente formado y exista un protocolo específico, sino desciende hasta el 74 - 80 %.(17,18)

En cuanto a los defectos abiertos de cierre del tubo neural, se ha propuesto emplear como marcador de los mismos la disminución del diámetro biparietal por debajo del percentil 5, con una tasa de detección del 55% (19,20), así como la obliteración de la cisterna magna, con una TD del 64% en los casos en los que se encuentra ausente y del 73% en los casos que se encuentre por debajo del percentil 5 (21). También se ha estudiado la disminución del diámetro del cuarto ventrículo llegando a obtener una TD entre el 50 al 90%. (22–27).

La TD de la holoprosencefalia lobar en el primer trimestre ronda 92%, al estar ausente el signo de la mariposa y encontrar únicamente un ventrículo comunicante. El diagnóstico de defectos de línea media tipo agenesia de cuerpo calloso o defectos de fosa posterior no puede realizarse por la evolución del desarrollo fetal.(28,29), Aunque se ha propuesto como marcador de agenesia de cuerpo calloso la no visualización de la arteria pericallosa en el primer trimestre con una sensibilidad del 100%, siendo visible por operador experimentado en el 95% de los fetos normales.(30,31) También el estudio de la fosa posterior en el primer trimestre se ha tratado de relacionar, con éxito con las variantes de Dandy-Walker.(31)

Martínez-Ten y cols, en 2012 evalúan mediante ecografía bi y tridimensional el maxilar y paladar durante el primer trimestre de la gestación, encontrando sólo un 4 % de exploraciones con baja resolución y ello un 1 % de fetos no valorables, reportando una TD del 100% para fisuras palatinas primarias y del 86% para aquellos defectos que afectan al paladar secundario, con una tasa de Falsos positivos del 0.9%.(32,33)

#### ANOMALIAS DE TÓRAX: CORAZÓN, PULMONES Y DIAFRAGMA

---

El cribado de cardiopatías en el primer trimestre supone un reto en la actualidad, existe una importante disparidad en los resultados condicionados por la experiencia del operador, el tipo de cardiopatía y de la población a estudio, encontrando una mayor rentabilidad diagnóstica en población con antecedentes o factores de riesgo, presencia de TN aumentada o alteraciones en la onda de velocimetría de flujo del ductus venoso (OVF DV).(34–39). Hasta la fecha, la ecografía realizada durante el segundo trimestre es la más adecuada para realizar un cribado poblacional de las cardiopatías congénitas, así como el momento óptimo para realizar una exploración ecocardiográfica avanzada, y así viene recogido en las guías tanto nacionales como internacionales. En población de riesgo (Tabla1), se recomienda realizar una ecocardiografía precoz, al inicio del segundo trimestre. (4,5,34,40).

En el primer trimestre de la gestación se debe valorar el situs visceral, las cuatro cámaras cardíacas, así como la correcta orientación del eje cardíaco. (3)



Clásicamente se considera que la tasa de detección de cardiopatías congénitas en el primer trimestre es baja y que está íntimamente relacionada con la presencia de aneuploidias, , síndromes genéticos, TN aumentada y/o alteraciones en el DV; es más, depende incluso del tipo de cardiopatía variando 18% en los casos de tetralogía de Fallot hasta el 51% en los casos de ventrículo izquierdo hipoplásico.(41)

En manos experimentadas, con protocolos específicos y ampliados empleando el estudio Doppler, los resultados publicados recientemente reportan unas tasas de detección sustancialmente superiores. El corte de cuatro cámaras presenta una sensibilidad del 45 – 75 %, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100% y valor predictivo negativo 98.22%. Si incluimos la evaluación sistemática del corte de 3 vasos tráquea y tractos de salida, la sensibilidad asciende hasta el 88.57 – 93 % con una especificidad del 95 – 99.5%, un valor predictivo positivo (VPP) del 22.03% y un valor predictivo negativo (VPN) del 93.73%.(16,39,42,43) Importante destacar que la tasa de falsos positivos puede llegar a suponer hasta el 57.75%. (16)

Habida cuenta que el cribado de cardiopatías congénitas tiene un protagonismo propio en la evolución y desarrollo de la ecografía, posee una relación específica con otros marcadores del primer trimestre (TN y DV) y su rentabilidad está íntimamente relacionada con la población a estudio, se tratara en un epígrafe específico más adelante.

En cuanto a la tasa de detección de hernia diafragmática congénita es muy variable en función de las series publicadas, desde el 20% hasta 83% en aquellas series que incluyen fetos con aneuploidias(28,29,44). Grande y cols en 2012, presenta una tasa de detección del 33% en el primer trimestre generalmente asociado a los casos de herniación gástrica con pliegue nucal aumentado.(28)

#### ANOMALÍAS ABDOMINALES Y DIGESTIVAS

---

El estómago se visualiza a modo de formación quística anecoica localizada en cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal, se puede visualizarse a partir de la semana 9 de gestación, siendo visible en el 93% de los caso en la semana 12.(17,45)



INDICACIÓN MATERNA	INDICACIÓN FETAL
Antecedente de cardiopatía congénita en familiar de primer grado	Translucencia nuchal aumentada (>3.5 mm)
Antecedente de cardiopatía congénita en gestación previa	Flujo reverso / ausente en OVFDV
Diabetes mellitus tipo I	Exploración cardíaca de cribado anómala
Fenilcetonuria	Anomalía en cariotipo
Infección por Parvovirus B19	Presencia de hidrops
Infección por Rubeola	Derrame pleural
Infección por Coxsackie	Arritmia cardíaca
Presencia de anticuerpos antiRo /antiLa	Bradicardia o taquicardia fetal mantenida
Exposición a Retinoides	
Exposición a Fenitoina	
Exposición a Carbamacepina	
Exposición a Litio	
Exposición a ácido Valproico	
Exposición a Paroxetina	

Tabla 1: Indicaciones de ecocardiografía fetal precoz en semana 16.(3,34)

El cierre de la pared anterior del abdomen finaliza en la semana 12 de gestación, por lo que la visualización de herniación de contenido intestinal a través de la base del cordón umbilical puede considerarse fisiológico siempre y cuando sea inferior a 6 mm. La visualización de contenido intestinal a través de la base del cordón contenido en un saco se conoce como onfalocele, mientras que si el defecto es lateral a la misma y el contenido intestinal se encuentra flotando libremente hablaremos de laparoschisis o gastroschisis. (17,29,45)

En 2006 Saltvedt, realiza un estudio randomizado sobre 39572 gestaciones euploides, comparando la tasa de detección en semana 12 y en semana 18, reportando una tasa de detección para el onfalocele en el primer trimestre del 60% y para gastroschisis del 80%.(18)

Borrell realiza una revisión de la bibliografía en 2011, estableciendo la tasa de detección de onfalocele en torno al 75% y de la gastroschisis en el 67%. (29) Grande y cols en 2012 reportan una tasa de detección de manera prospectiva en el primer trimestre del 100% para Onfalocele, gastroschisis y defectos complejos tipo Pentalogía de Cantrell.(28) En ese mismo año, Khalil publica una revisión de casos de manera retrospectiva a lo largo de 12 años con 98 fetos afectados de onfalocele detectadas en el primer trimestre de la gestación, encontrando que el 31% se presentan de forma aislada, llegando a regresar en el 58%. El 22.9% de los casos se asocia a TN aumentada de los cuales el 72% presentan anomalías cromosómicas (53% trisomía 18 y un 23% trisomía 21) y por último, el 45.9 % se asocian a otras malformaciones, presentando anomalías cromosómicas en el 78% de los casos principalmente trisomía 18.(46)

Recientemente Khalil publicó una revisión retrospectiva de 14 casos propios más 19 casos reportados en la bibliografía de quistes intrabdominales detectados en la ecografía del primer trimestre en un periodo de 14 años (1998 – 2012). El 63% de las ocasiones los quistes intraabdominales detectados en este periodo se presentan aislados, de los cuales el 63% se resuelven de forma espontánea; en aquellos casos en los que no se resuelven y persisten hasta el nacimiento o bien se asocian a otras malformaciones, los quistes intrabdominales se relacionan con malformaciones ano-rectales, duplicaciones íleo o bien quistes hepáticos o de colédoco.(47)

En 2013, Iliescu establece una tasa de Falsos positivos del 4.28% (2.97 – 5.81) para el diagnóstico de las anomalías digestivas en el primer trimestre.(16)

#### ANOMALIAS NEFROUROLÓGICAS

---

Los riñones son visibles a partir de la semana 9 de gestación, en la semana 12 de gestación se visualizan en el 99% de los casos. La vejiga es visible en el 80% de los casos en la semana 11, ascendiendo hasta el 98% en la semana 13. Las anomalías potencialmente diagnosticables en el primer trimestre, descritas por diferentes autores tales como Cullen, Bronshtein, Hernadi o Green y Hobbins, son la agenesia renal bilateral, riñones poliquísticos bilaterales, riñones multiquísticos, megavejiga e hidronefrosis (pelvis renal superior a 1.5mm).(17,45)

La presencia de un cuadro obstructivo severo de la vía excretora asociada a una megavejiga se detecta entre el 67 al 88% de los casos durante la exploración del primer trimestre. La presencia de una dilatación vesical moderada (7-15 mm de diámetro cráneo caudal) no asociada a cromosomopatía se resuelve en el 90% de los casos, mientras que dilataciones vesicales superiores a los 15 mm en el primer trimestre suelen ser secundarias a patologías obstructivas severas que no se resuelven durante la gestación.(28,29)

La presencia de agenesia renal bilateral, presenta tasas de detección bajas en el primer trimestre en torno a 22% en las mejores series. Sucede lo mismo con la presencia de hidronefrosis, definida como diámetro anteroposterior de las pelvis renales superior a 1.5 mm, que se detecta en el 6% de los casos. La tasa de detección de displasias renales únicamente es posible entre el 11 al 25% de los casos.(18,28,29)

La tasa de Falsos positivos en la detección de anomalías nefrourológicas, Iliescu la sitúa en el 4.28%(16)

#### ANOMALIAS ESQUELÉTICAS

---

Las extremidades pueden empezar a visualizarse a partir de la semana 8 de gestación, a partir de la semana 9 se comienza a visualizar el húmero y el fémur. La tibia, peroné, cúbito y radio aparecen a partir de la semana 10, por último, las manos y pies con lo hacen a partir de la semana 11. (17,45)

El diagnóstico de las displasias esqueléticas supone un reto en cualquier edad gestacional, si bien es cierto que se ha descrito la detección en el primer trimestre de la gestación de aquellas displasias más severas, y por lo general letales, que frecuentemente se asocian a TN aumentada o a grandes defectos de mineralización ósea. En la literatura podemos encontrar reportes de detección en el primer trimestre de Osteogénesis imperfecta, acondrogénesis, displasia tanatofórica, displasia torácica asfixiante, Sd. de Roberts, Sd. Jarco-Levin, Sd. de acinesia fetal o Sd. regresión caudal (17,18,29,45)

Grande y cols en 2012, sobre 16301 fetos explorados en el primer trimestre de la gestación reporta una tasa de detección para osteocondrodisplasias del 86% y para artrogriposis del 50%, similar a lo reportado por Saltvedt previamente.(18,28)

En cuanto a la reducción de extremidades las tasas de detección varían desde el 16% al 57%, mientras que los pies talipes pueden ser detectados en el 8% de los casos durante la exploración entre la semana 11 y 13+6.(18,28,29)

	Carvalho et al <sup>3</sup>	Taipale et al <sup>4</sup>	Souka et al <sup>5</sup>	Cedergren and Selbing <sup>6</sup>	Saltvedt et al <sup>7</sup>	Dane et al <sup>8</sup>	Weiner et al <sup>9</sup>	Chen et al <sup>10</sup>	Overall Pooled Sensitivity with 95% CI*
Anomalies/total number of cases	130/2853	33/4513	14/1144	176/18,053	32/2708	24/1290	22/1723	63/4282	
Head	10/30	0/6	0/3	13/44	5/12	12/15	4/6	5/7	40% (31–49)
Acrania	4/4	0/1		8/10	3/3	5/5	1/1	1/1	88% (22/25)
Holoprosencephaly	2/2			3/4		1/1	1/1	4/4	92% (11/12)
Hydrocephalus	1/10	0/3	0/2	0/10	2/3	1/4	2/4	0/2	16% (6/38)
Spina bifida	1/4	0/2		1/11	0/4	2/2			18% (4/23)
Other	2/10		0/1	1/9	0/2	3/3			24% (6/25)
Facial	1/3		0/1				2/2	0/1	43% (10–82)
Thorax/cardiac	9/23	1/3	3/4	1/58	0/9	1/4		4/13	17% (10–25)
Abdomen/gastrointestinal	0/7	1/5	3/3	7/33	2/3		2/5	2/2	29% (18–43)
Omphalocele		1/2	2/2	3/5			2/2	1/1	75% (9/12)
Gastroschisis	0/1	0/1		4/5	2/2				67% (6/9)
Esophageal atresia	0/1	0/1		0/2			0/2		0% (0/6)
Diaphragmatic hernia			1/1	0/3			0/1		20% (1/5)
Other	0/5	0/1		0/18	0/1			1/1	4% (1/26)
Urinary	4/25	2/12		5/19	1/3		1/4	4/5	25% (15–37)
Hydronephrosis	0/13	1/8			1/2				6% (2/32)
Renal agenesis	0/3	0/2		0/2				2/2	22% (2/9)
Cystic kidneys	1/6	0/1		1/7	0/1		0/2	0/1	11% (2/18)
Megacystis/LUTO	3/3	1/1		4/8			1/2	1/1	67% (10/15)
Other				0/2				1/1	100% (1/1)
Genital							0/1		0% (0/1)
LIMBS/skeletal	1/27	1/4	1/3	6/22		1/2	0/4	3/19	16% (9–26)
Limb reduction/ phocomelia		0/3	1/1	2/12		1/2			20% (4/20)
OC dysplasias		1/1	0/1	2/4			0/2	0/1	33% (3/9)
Talipes/polydactyly	1/27		0/1	2/6			0/2	1/16	8% (4/51)
Other								2/2	100% (2/2)
Water balance/hydrops/hygroma	0/2	1/1			4/4	3/3		10/11	82% (64–97)
Other	4/13	0/2			1/1			2/5	33% (15–57)
All anomalies	22% (29/130)	18% (6/33)	50% (7/14)	18% (32/176)	41% (13/32)	71% (17/24)	41% (9/22)	48% (30/63)	29% (25–33) (143/494)

\*Pooled sensitivity calculated using Zamora et al.<sup>50</sup>

Note: A total of 494 structural anomalies were reported during the ultrasound evaluation of 36,566 fetuses between the years 2002 and 2008. CI, confidence interval; CNS, central nervous system; LUTO low urinary tract obstruction; OC, osteochondrodysplasias.

Figura 4:Resultados de ecografía del primer trimestre en cribado de malformaciones. Borrell 2010.(29),

## CRIBADO DE ANEUPLOIDIAS

Las anomalías cromosómicas son consideradas la principal causa de discapacidad intelectual en el recién nacido, siendo actualmente la principal indicación de pruebas invasivas; además suelen asociar otras malformaciones llegando a ser incompatibles con la vida en la mayoría de los casos. Los fetos afectados de una anomalía cromosómica presentan tasas de aborto superiores que los fetos euploides (1-2%), así los fetos afectados de trisomía 21 presentan una mortalidad del 30% en el primer trimestre de la gestación, que en el caso de la trisomía 13 y 18 asciende hasta el 80%. (10) De todas las aneuploidias,

la más frecuente y que conlleva una discapacidad intelectual asociada a una esperanza de vida elevada es la trisomía 21, por lo que el cribado de aneuploidias se ha centrado en esta condición principalmente.

En el momento actual, el único método de diagnóstico del que disponemos es mediante estudio genético de células fetales, lo que supone someter al feto a un procedimiento invasivo, bien sea biopsia corial en el primer trimestre o amniocentesis en el segundo. Ninguno de los dos procedimientos está exento de riesgos, por los que debemos seleccionar adecuadamente aquellas gestantes que más se pueden beneficiar de los mismos(48–50).

El riesgo de aneuploidias autosómicas (trisomía 21, 18 y 13) aumenta con la edad materna, así el riesgo de trisomía 21, 18 y 13 de una mujer de 20 años es de 1/1001, 1/2500 y 1/18000, en la semana 12 de gestación, en cambio, a igual edad gestacional el riesgo para trisomía 21, 18 y 13 es de 1/250, 1/600 y 1/1800 en una mujer de 35 años. En cambio las aneuploidias sexuales (Síndrome de Turner o monosomía X, Klinefelter y triple X) y en las triploidias de origen paterno, no se produce esta asociación con la edad materna.(10,51)

En la década de 1970, el cribado de aneuploidias, principalmente síndrome de Down, se basaba en la edad materna, indicando la realización de la misma en mujeres mayores de 40 años para posteriormente ofrecerla a aquellas mayores de 35 años, lo que suponía un 5% de la población de gestantes. Según la mujer retrasaba la maternidad la edad a la que se ofrecía la amniocentesis fue trasladándose a los 38 años. La tasa de detección de síndrome de Down empleando la edad materna ofrece una baja rentabilidad diagnóstica, llegando únicamente al 30%, razón por la cual, en los años 1980, aparecieron nuevas formas de cribado basadas en la combinación de la edad materna y el empleo de marcadores bioquímicos en sangre materna en la semana 16 de gestación (alfa feto proteína, estriol no conjugado, gonadotropina coriónica humana e inhibina A). Mediante este método de cribado las tasas de detección ascienden hasta el 50-70% de los síndromes de Down con una tasa de falsos positivos del 5%.(51) Posteriormente se trasladó el empleo de los marcadores bioquímicos al primer trimestre, para ello se empleó la fracción libre de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (f-b HCG) y la proteína A

plasmática asociada al embarazo (PAPPA), ajustando sus concentraciones a la edad gestacional y a determinados factores sociodemográficos que modificaban sus concentraciones en plasma materno (raza, peso, tipo de concepción y el hábito tabáquico). La tasa de detección de estos marcadores bioquímicos ajustados a la edad materna, son del 60-70% para síndrome de Down con una tasa de falsos positivos del 5%. Los resultados para trisomía 13 y 18 eran menos rentables.(52,53)

Edad Materna (años)	Trisomía 21 Gestación (semanas)				Trisomía 18 Gestación (semanas)				Trisomía 13 Gestación (semanas)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

Figura 5: Riesgo estimado para trisomías 21, 13 y 18 en función de edad materna y edad gestacional. Tomado de "Ecografía 11-13+6 semanas". Nicolaides KH y Falcon O.(51)

En 1985, Benacerraf describe un signo ecográfico detectable en el segundo trimestre de la gestación que presentaba buena correlación con el diagnóstico de fetos afectados de síndrome de Down, consistente en el engrosamiento de los tejidos blandos o el aumento de la piel, en la parte posterior del cuello.(54) En 1989, Brönshtein, describió que el acúmulo de líquido en los fetos durante el primer trimestre estaba relacionado con las aneuploidias(55) y posteriormente en 1992, Nicolaides, lo definió como Translucencia nucal (TN), estableciéndolo como método de cribado de aneuploidias en el primer trimestre de la gestación cuando su medida era igual o superior a 3 mm, obteniendo una sensibilidad del 35%, que ascendía hasta el 75-80% al combinarla con la edad materna.(56,57)

	Gestational age (weeks)	NT (mm)	Number in study		Fetuses with ↑NT and abnormal karyotypes		Sensitivity for the detection of aneuploidy		False positive rate (%)
			All	↑NT	All	Trisomy 21	All (%)	Trisomy 21 (%)	
Selected populations									
Nicolaides <i>et al.</i> (1994a)	10–13	≥ 3	1273	88	33	21	72	84	4.4
Szabo <i>et al.</i> (1995)	9–12	≥ 3	1380	69	34	23	92	88	2.6
Comas <i>et al.</i> (1995)	9–13	≥ 3	481	51	9	4	47	57	9.9
		≥ 4	481	11	8	4	42	57	0.7
Brambati <i>et al.</i> (1995)	8–15	≥ 3	1819	70	13	?	30	?	3.2
Pandya <i>et al.</i> (1995d) <sup>a</sup>	10–14	≥ 2.5	20 804	1548	127	66	77	77	6.9
Kornman <i>et al.</i> (1996)	≥ 13	≥ 3	484	13	0	0	0	0	2.7
Snijders <i>et al.</i> (1996) <sup>b</sup>	10–14	> 95th	42 619	?	240	127	87	86	6.0
Total			48 056	329	241	67	77*	6.0	
Routine screening populations									
Bewley <i>et al.</i> (1995)	8–14	≥ 3	1368	70	2	1	40	33	6.0
Szabo <i>et al.</i> (1995)	9–12	≥ 3	2100	27	9	4	100	100	0.9
Hafner <i>et al.</i> (1995)	10–13	≥ 2.5	1972	26	8	2	73	50	0.9
Kornman <i>et al.</i> (1996)	≥ 13	≥ 3	439	23	2	2	67	67	4.8
Pandya <i>et al.</i> (1995a)	10–13	≥ 2.5	1763	63	4	3	76	75	3.4
Bower <i>et al.</i> (1995) <sup>c</sup>	8–13	≥ 3	2566	169	8	5	53	45	6.3
Total			8840	308	31	16	70	62	4.0

<sup>a,b</sup>Mixed population; \*excludes Brambati *et al.* (1995); <sup>c</sup>includes Bewley *et al.* (1995); <sup>a</sup>estimates risk using NT 95th percentile and age, includes Pandya *et al.* (1995).

Figura 6: Papel de la TN en el cribado de aneuploidias. Tomado Chitty and Pandya. 1997.(14)

Posteriormente desde el grupo de Nicolaides, se estableció un cribado en el primer trimestre de la gestación basado en la edad materna, la TN y los marcadores bioquímicos (free beta-HCG y PAPPa) denominado test combinado, obteniendo una tasa de detección para trisomía 21 del 90-94% para una tasa de falsos positivos del 5%(10,57–59)

En los años posteriores los esfuerzos se centraron en perfeccionar el test combinado y disminuir la tasa de falsos positivos y de este modo disminuir a su vez las pérdidas gestacionales derivadas de las pruebas invasivas. Para ello se estudiaron diferentes marcadores, todos ellos basados en las características fenotípicas de los fetos afectados de síndrome de Down, tales como la hipoplasia del hueso nasal, ángulo frontomaxilar y aquellas derivadas de la asociación del síndrome de Down con las cardiopatías (flujo en ductus venoso, presencia de regurgitación tricuspídea)..(9,10,51)



Method of screening	Detection rate (%)	False-positive rate (%)
MA	30	5
First trimester		
MA + fetal NT	75–80	5
MA + serum free $\beta$ -hCG and PAPP-A	60–70	5
MA + NT + free $\beta$ -hCG and PAPP-A (combined test)	85–95	5
Combined test + nasal bone or tricuspid flow or ductus venosus flow	93–96	2.5
Second trimester		
MA + serum AFP, hCG (double test)	55–60	5
MA + serum AFP, free $\beta$ -hCG (double test)	60–65	5
MA + serum AFP, hCG, uE3 (triple test)	60–65	5
MA + serum AFP, free $\beta$ -hCG, uE3 (triple test)	65–70	5
MA + serum AFP, hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	65–70	5
MA + serum AFP, free $\beta$ -hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	70–75	5
MA + NT + PAPP-A (11–13 weeks) + quadruple test	90–94	5

MA, maternal age; NT, nuchal translucency;  $\beta$ -hCG,  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A.

Figura 7: Eficacia de los diferentes métodos de cribado de síndrome de Down.(10)

Pero no fue hasta 2011, cuando los avances tecnológicos en la genética molecular dio un vuelco al cribado de aneuploidias permitiendo un cribado mediante el análisis de ADN fetal en sangre materna, tecnología que ya se empleaba desde años atrás para el diagnóstico del sexo y Rh fetal.(60) Actualmente la tasa de detección para trisomía 21, 18 y 13 se sitúa en 99.2%, 96.3% y 91% con la tasa de falsos positivos 0.09%, 0.13% y 0.13% respectivamente. En el caso de gestaciones gemelares la tasa de detección de trisomía 21 es del 93.7% con una tasa de falsos positivos de 0.23% (11)

En el momento actual, debido al elevado precio del cribado de aneuploidias mediante ADN fetal en sangre materna, se proponen diferentes modelos contingentes que combinan el cribado combinado como primera línea seguido de un cribado mediante ADN fetal en sangre materna para aquellos casos positivos, por tanto la búsqueda de marcadores ecográficos y/o bioquímicos que permitan disminuir la tasa de falsos positivos del cribado combinado sigue vigente en la actualidad.(12,13)

En nuestro medio, la Guía de práctica clínica de la SEGO sobre el Control prenatal del embarazo publicada en 2010, establece las líneas para realizar el cribado y diagnóstico de cromosomopatías. Como he mencionado, el diagnóstico de las mismas sólo se puede realizar tras el estudio citogenético de células fetales. En el caso de gestaciones con edades gestacionales inferiores a las 14 semanas, el modelo de cribado de elección debe ser el test combinado, basado en edad materna, niveles de PAPP-A y free beta HCG y la Translucencia nuchal, sin recoger los últimos avances científicos.(1,2)





## CORAZÓN FETAL

## EMBRIOLOGÍA CARDIACA(61,62)

En la organogénesis del corazón intervienen cuatro estructuras embrionarias diferentes:

- Mesodermo visceral, de él derivan el primer y segundo campo cardiaco. Del primer campo cardiaco se formará en miocardio ventricular izquierdo, el canal aurículo ventricular y la aurícula primitiva de la que se formará la aurícula derecha y aurícula izquierda (exceptuando la cara posterior de la misma que posee diferente origen embriológico).  
Por otro lado, del segundo campo cardiaco derivarán de anterior a posterior, los tractos de salida tanto del VD como del VI, parte del sistema de conducción (nodo sinusal) y el polo venos cardiaco.
- La cresta neural de la región preótica, es la responsable de la formación del sistema de conducción cardiaca (nodo aurículo ventricular y haz de His), del septo aorto pulmonar y de las válvulas semilunares.
- Las células perihepáticas: de ellas deriva el pericardio y las arterias coronarias.
- Del mesénquima pulmonar, derivará la pared posterior de la aurícula primitiva y las venas pulmonares.

En etapas precoces el corazón es una estructura tubular con un flujo sanguíneo cráneo-caudal, en el cual, la actividad miocárdica aparece en la semana tercera de gestación. De esta estructura tubular debemos pasar a otra estructura tetracameral que permita dos circuitos sanguíneos dispuestos en paralelo. Para ello, el tubo inicial se acoda formando una estructura inicial de “S itálica”, de posterior hacia anterior describiremos las siguientes estructuras: Seno venoso, Aurícula primitiva, ventrículo primitivo y por último el bulbo cardiaco.

El seno venoso recoge la circulación venosa del embrión para conformar las paredes posteriores de la aurícula derecha e izquierda, mientras que la aurícula primitiva conformará el resto de las paredes auriculares y orejuelas auriculares. Entre el seno venoso y la aurícula primitiva aparece la porción de transición sino auricular que dará

lugar a las válvulas auriculares (izquierda que se incorporará al septo auricular y las derechas que son dos; válvula de Eustaquio para la vena cava inferior que dirige la sangre a través del foramen oval hacia la aurícula izquierda y la válvula de Tebesio para el seno coronario, que recibe la sangre venosa coronaria). Recordar que el nodo sinusal asienta a nivel de la desembocadura de la vena cava superior.

En la aurícula primitiva se produce una tabicación de la misma, para ello, el septum primum cierra ostium primum, creciendo en dirección caudal hacia las almohadillas endocárdicas dejando un orificio central denominado ostium secundum. Paralelo al septum primum crece otro tabique denominado septum secundum, que cubre parcialmente el ostium secundum conformando de este modo el denominado Foramen oval.

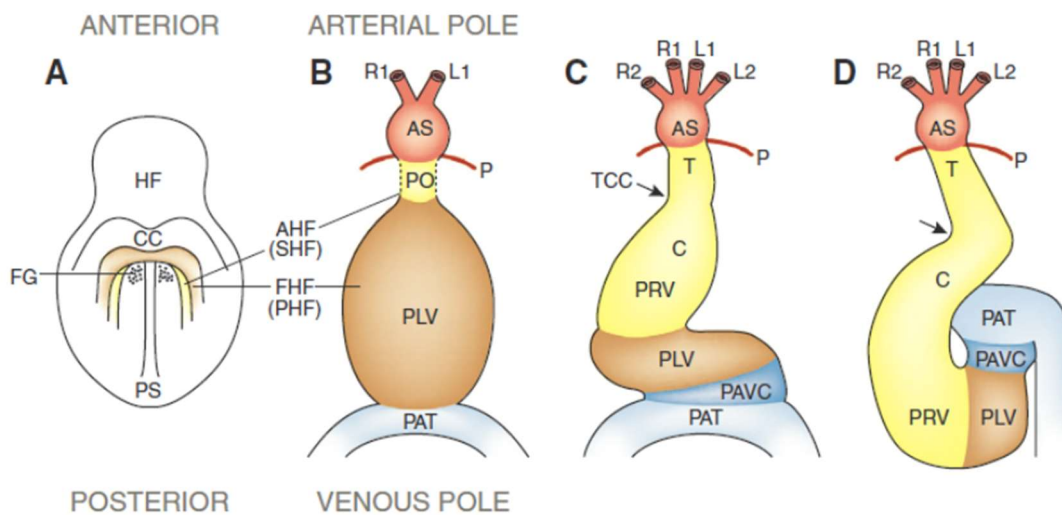
Entre la Aurícula primitiva y la entrada del ventrículo primitivo, aparece el Canal aurículo-ventricular, en él se formarán las dos válvulas aurículo-ventriculares o semilunares derivadas de los cojinetes endocárdicos. Inicialmente el canal aurículo-ventricular presenta un único orificio valvular pero el desarrollo de las almohadillas endocárdicas finalmente conforman dos válvulas independientes dispuestas la derecha algo craneal que la izquierda más caudal; de este modo los cojinetes endocárdicos participan en la septación de las cuatro cámaras cardíacas. Además, las células derivadas de la cresta neural participan en la formación del sistema de conducción, por lo que el nodo aurículo-ventricular se localiza a este nivel.

En el Ventrículo primitivo aparece un pliegue primario responsable de la separación de la entrada de la sangre desde las válvulas aurículo-ventriculares, además, es necesario que la sangre que discurre por el orificio aurículo-ventricular derecho induzca la formación del septo a nivel de la embocadura ventricular. Por otro lado, se produce la formación del tabique interventricular desde la porción más distal del ventrículo primitivo hacia los cojinetes endocárdicos, septando de este modo el ventrículo primitivo en dos ventrículos totalmente independientes.

El Bulbo cardíaco, se divide en dos estructuras bien diferenciadas una de la otra, la primera más proximal de miocardio trabeculado que formará la porción trabeculada del

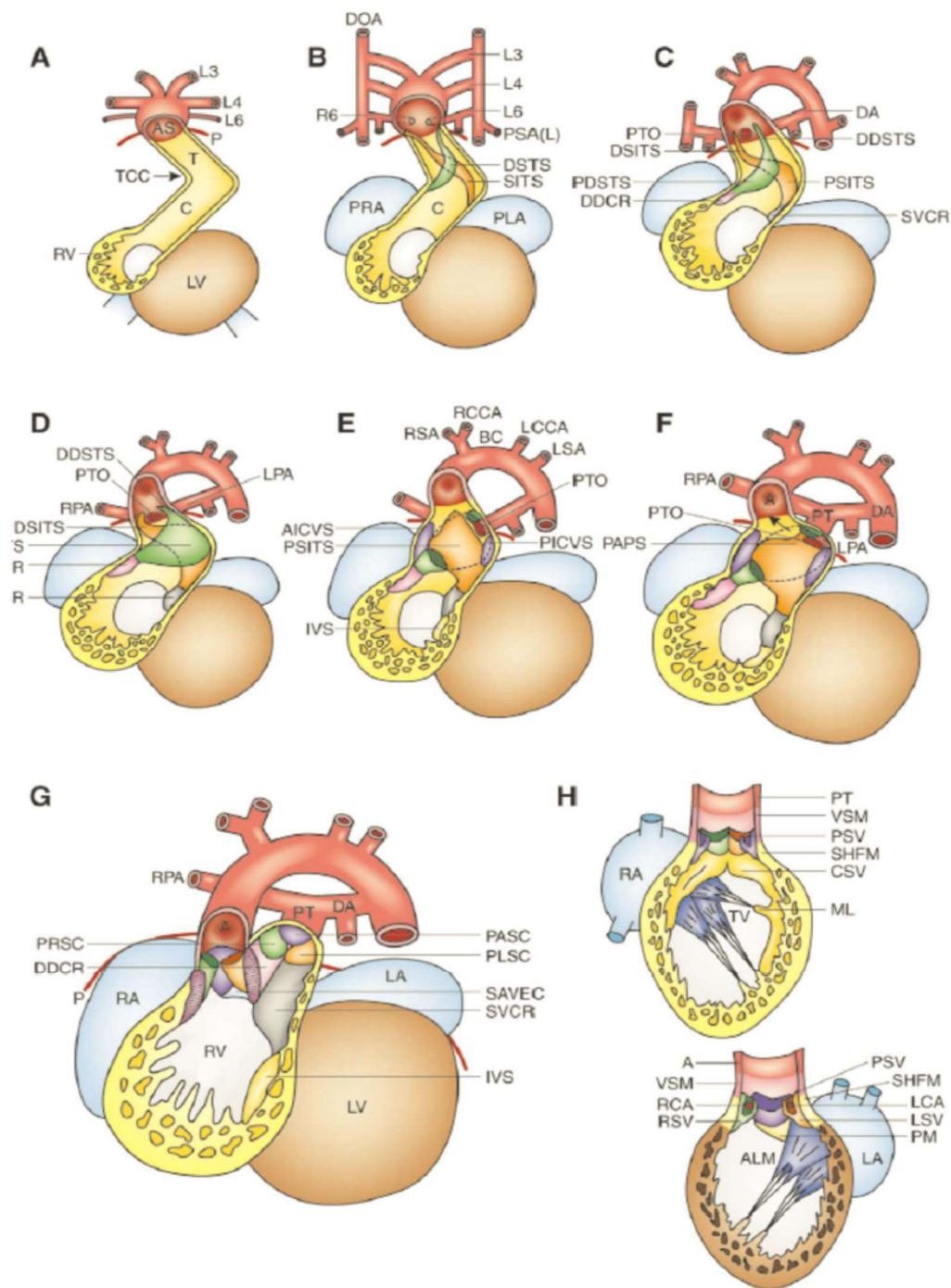
ventrículo; y otra porción distal formada por miocardio liso que posee unas crestas que impiden el reflujo retrogrado de la sangre y que formará el cono arterial y tronco arterioso común. El Tronco arterioso común produce una septación helicoidal (septo aorto pulmonar), que divide el tronco arterioso en dos raíces independientes que conectan con arteria aorta con el ventrículo izquierdo y la arteria pulmonar con el ventrículo derecho.

Por último, los grandes vasos derivan de los arcos aórticos primitivos: 3 arco aórtico deriva el tronco braquiocefálico y la carótida primitiva, del cuarto arco aórtico deriva el cayado aórtico y del sexto arco aórtico deriva el ductus arterioso y la arteria pulmonar.



**Fig. 1** Schematic representation of an early step in cardiac myocardial cells in mouse embryos (Adopted from various sources). (A) Cardiogenic crescent plate. Bilaterally symmetrical myocardial progenitor cells termed first heart field (FHF) or primary heart field (PHF) (brown) come to lie under the head-folds (HF) and form a cardiogenic crescent plate (CC). Anterior heart field (AHF)/secondary heart field (SHF) which originate from pre-pharyngeal mesenchymal cells add to the FHF/PHF (E 7<sup>1/2</sup>). (B) Linear heart tube. The first aortic arches (R1, L1) sprout from the aortic sac (AS) (red). Cardiac progenitor cells fuse to form a single straight heart tube. The region of the AHF/SHF is still far from clear. Primitive atrium (PAT) (light blue) (E 8). (C) The rightward looped (C-looped) heart tube is formed by the elongation of the outflow tract. The linear heart tube and spatial orientation of the four chambered mature heart begins. These are constituted by the primitive truncus (T), primitive conus (C), primitive right ventricle (PRV) and primitive ventricular septum (VS; not shown), primitive left ventricle (PLV), primitive atrioventricular canal (PAVC) (primitive inlet) (blue), and primitive atrium (PAT). The interventricular portion develops into an inner curvature (E 8<sup>1/2</sup>). (D) Development of the myocardial cells from the outflow and inflow portions forms the S-shaped heart. The boundary of the truncus and conus clearly develops into a trunco-conal curvature (TCC→) (E 9).

Ilustración 3: Embriología cardiaca. Tomado de Okamoto et al.2010(61)



Schematic diagram showing the partitioning of the outflow tract of the developing heart in rats and humans from the stage of the S-shaped heart tube to the stage of the four-chambered heart (Adopted and updated from Okamoto *et al.* 1978; Akimoto 1979; Kajita and Okamoto 1986; Okamoto 1986; 1988). (A) The thin-paired sixth aortic arch arteries (L6, R6) sprout out. The AHF/SHF (yellow) gradually migrates caudally and elongates to form the truncus, conus, and right ventricle. An arrow indicates trunco-conal curvature (E 11). (B) Line of demarcation (lamina, L). Sinistroinferior (orange) and dextrosuperior (green) truncus swellings appear (E 12). (C) Pulmonary trunk orifice (PTO). Slender rod-shaped distal truncus swellings (DSTS) come to surround the lateral margin of the PTO. The pulmonary side of channel joins with the truncal canal located at the sinistroventral side of the cranial margins of the PSITS combined with the nascent SVCr (grey), and the aortic channel with truncal canal located at the dextrodorsal side of the caudal margin of the PDSTS with the nascent DDCR (light magenta) (E 12<sup>1/2</sup>). (D) Shortening of the distal TS. The PTO is displayed sinistroventrally and the aortic channel is displayed dextrodorsally. The proximal portion of the truncus swellings becomes markedly voluminous (E 12<sup>1/2</sup>). (E) Disappearance of the TCC and the shortening of the conus. The proximal TS becomes ellipsoid-shaped. The PTO lies in the middle of the bulging ellipsoid-shaped left side of the TS. AICVS (violet) and PICVS (violet) appear (E 12<sup>3/4</sup>). (F) Note the bulk of the pulmonary side of the proximal TS is mostly connected with the CR. The aortic side of the proximal TS is closely correlated with the SAVEC (see Fig. 2f,g). An arrow indicates canalis aorticopulmonalis (CAP →) (E13). (G) Conus ridges fuse to form the conus septum. DDCR terminates at the superior border of the right atrioventricular orifice. SVCr grows over the upper part of the septal band (SP) (E 14). (H) Internal aspects of the mature right (top) and left ventricle (bottom) are shown with the same color code as in Figs 1d and 3c for the equivalent mature compartment. VSM; SHF derived vascular smooth muscle, SHFM; SHF derived outflow tract myocardium (Waldo *et al.* 2005a,b; Ward *et al.* 2005). (E, F and G: DSTS was removed).

---

ANATOMIA ECOGRÁFICA DEL CORAZÓN FETAL (40,62,63)

La exploración cardíaca mediante ecografía viene recogida en las guías de asistencia práctica de la SEGO, tanto en la exploración del primer trimestre como en el segundo trimestre, ambas guías están en consonancia con las guías internacionales de la ISUOG.(3,4,40)El estudio de la anatomía cardíaca está bien definida en el protocolo de exploración cardíaca del segundo trimestre, así en el cribado poblacional de cardiopatías, se emplean cinco planos de estudio también conocidos como los cinco planos de Yagel, compuestos por el situs cardíaco, el corte de cuatro cámaras clásico y el estudio de los tractos de salida cardíacos. (40,64) En la exploración cardíaca durante el primer trimestre de la gestación, debido a las limitaciones por el tamaño del tórax y corazón fetal, únicamente se emplean el corte de las cuatro cámaras, eliminado el estudio de los tractos de salida de los grandes vasos.(3)

El estudio ecocardiográfico debe realizarse mediante ecografía bidimensional, aunque para el estudio y caracterización de las malformaciones se puede emplear además tecnología tridimensional. Se considera que el objetivo del estudio anatómico del corazón debe cumplir los siguientes objetivos:(40)

- Eje cardíaco y el situs cardíaco, es decir la posición del corazón en el tórax y su relación con las diferentes estructuras anatómicas.
- Tamaño auricular, septo interauricular y foramen oval.
- Morfología y tamaño ventricular, así como la ausencia de discordancia en el tamaño entre ventrículos
- Integridad, tamaño y grosor del septo interventricular
- Presencia de derrame pericárdico
- Conexiones veno auriculares, aurículo-ventriculares y ventrículo-arteriales.
- Válvulas aurículo-ventriculares y semilunares
- Tamaño y relación de los tractos de salida ventriculares.



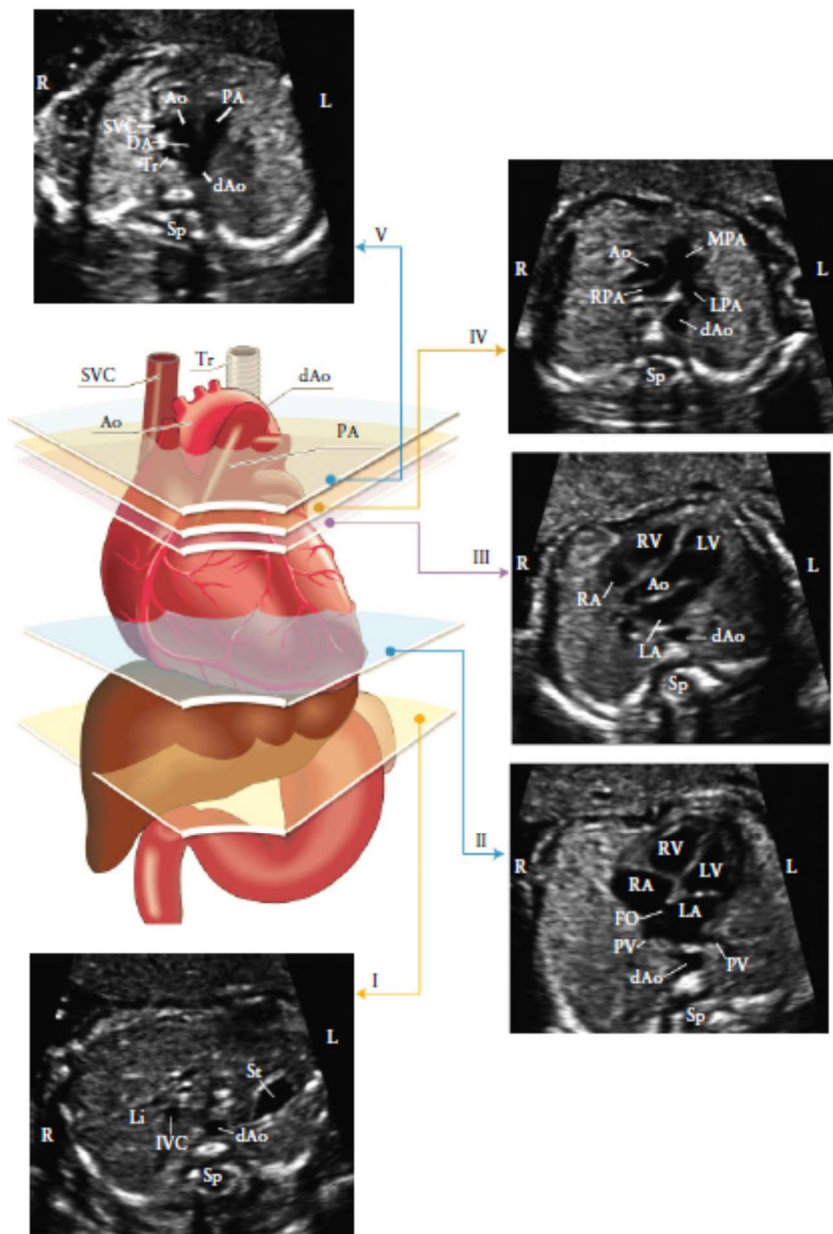


Figura 6: Exploración ecográfica del corazón fetal según ISUOG.(40)

---

ESTUDIO CÁMARAS CARDIACAS: CORTE ABDOMINAL Y CORTE DE CUATRO CÁMARAS

---

Para el correcto estudio de la anatomía cardíaca fetal, es mandatorio establecer adecuadamente la lateralidad fetal e identificar adecuadamente la derecha e izquierda fetal. En este momento se debe valorar la posición de las aurículas y del resto de vísceras en relación a la lateralidad ya establecida, lo que se define como el Situs cardíaco. Existen 3 tipos de situs:

- Solitus: En la izquierda se visualiza la aorta, el bazo y el estómago en cavidad abdominal y en tórax un pulmón bilobulado y el corazón con una aurícula de morfología izquierda; a la derecha encontraremos la cava inferior e hígado fetal en el abdomen y en tórax un pulmón trilobulado y una aurícula de morfología derecha
- Inversus: imagen especular del situs solitus.
- Ambiguo: localización variable de los diferentes órganos y estructuras

Una vez establecido el situs procederemos a establecer la posición del corazón en el tórax, lo que define la posición cardíaca, que puede ser:

- Levocardia: corazón a la izquierda del tórax
- Dextrocardia: corazón a la derecha.
- Mesocardia: corazón en el centro del tórax.

Por último, valoraremos la orientación del corazón que viene definida por la posición que ocupa la punta o ápex cardíaco, pudiendo ser:

- Levoápex: orientada a la izquierda
- Dextroápex: orientada a la derecha

La orientación cardíaca se valora mediante el eje cardíaco, que viene definido por el ángulo formado entre el eje del corazón determinado por el tabique interventricular y la línea imaginaria que divide el tórax en dos mitades desde el esternón hasta el cuerpo vertebral. El ángulo o eje cardíaco debe ser de  $45^\circ \pm 20$  en el segundo trimestre.

El tamaño cardíaco se valora midiendo el área cardíaca, que en condiciones fisiológicas es inferior a un tercio del área torácica, o bien mediante la relación entre el diámetro



transverso del corazón y el diámetro transverso del tórax que debe ser inferior a 0.5. Es posible valorar el índice cardiorácico (circunferencia cardíaca / circunferencia abdominal) que permanece inferior a 0.45, considerando cardiomegalia cuando supera 0.55.

Una vez que se está bien orientado, podremos identificar el corazón del feto de localización intratorácica, localizado en hemitórax izquierdo por encima de la cámara gástrica, con la punta o ápex cardíaco orientado a la izquierda.

Para el estudio de las cámaras cardíacas, realizaremos un corte transversal del tórax, a nivel de la cuarta costilla, en este corte podremos visualizar de forma simultánea las dos aurículas, los dos ventrículos, la llegada de venas pulmonares, el septo interauricular e interventricular y las válvulas aurículo ventriculares.

Aurícula derecha: Localizada anteriormente y a la derecha de la aurícula izquierda, la cara posterior de aspecto liso mientras que la anterior esta trabeculada. La orejuela auricular tiene morfología piramidal con base ancha. Recibe sangre de la vena cava superior, vena cava inferior y seno coronario. Contiene el seno auricular y nodo aurículo-ventricular.

Aurícula izquierda: Localizada posteriormente, sobre la columna. Todas sus paredes son lisas. La orejuela auricular posee una morfología estrecha, similar a dedo de guante. Recibe la sangre de las venas pulmonares.

Septo interauricular: Formado por el septum primum y septum secundum, posee una comunicación a nivel del septum secundum mediante el foramen oval, que presenta valvas dependientes del septum primum. El tamaño del foramen oval no debe ser superior a un tercio del tabique interauricular y debe tener un tamaño similar a la aorta.

Válvulas aurículo ventriculares:

Válvula Tricúspide: localizada entre ventrículo derecho y aurícula derecha e impide el flujo retrógrado de la sangre. Formada por tres valvas, ancladas mediante cuerdas tendinosas al ventrículo izquierdo. Su localización es más caudal que la válvula mitral.

Válvula Mitral: Localizada entre el Ventrículo izquierdo y aurícula izquierda de localización más basal que la válvula tricúspide. Posee dos valvas que no se fijan al septo interventricular

Ventrículo derecho: Localizado más anteriormente, por debajo del esternón. Presenta un aspecto trabeculado tanto en la porción de entrada como en la porción más apical (Banda moderadora), mientras que la porción de salida es lisa. Esta siempre relacionado con la válvula tricúspide, que presenta una inserción más apical que la mitral, formada por tres valvas, que se insertan en la pared del ventrículo a través de las cuerdas tendinosas sobre los músculos papilares.

Ventrículo izquierdo: Morfología cónica, la punta forma el ápex cardiaco. Localizado posterior y lateralmente, con paredes lisas. Siempre está relacionado con válvula mitral y posee una íntima relación entre porción de entrada y la de salida (válvulas aortica y mitral muy próximas).

Septo Interventricular: Separa completamente ambos ventrículos. La porción apical es muscular ocupando 2/3 del tabique, mientras que la porción basal es membranosa

#### ESTUDIO DE LOS TRACTOS DE SALIDA: CORTE 5 CÁMARAS, EJE CORTO VD Y 3 VASOS TRAQUEA

---

Desde el corte de cuatro cámaras, desplazaremos cranealmente el transductor hasta visualizar ambos ventrículos y ambas aurículas y la salida de la aorta ascendente, de la porción media del corazón entre las dos válvulas aurículo ventriculares en dirección caudo craneal y de izquierda a derecha; la aorta ascendente conforma un ángulo abierto con el septo interventricular, con el que se continua; además la cara posterior de la aorta se continua con la válvula mitral mientras que la porción anterior lo hace con el septum interventricular.

Si continuamos desplazando cranealmente el transductor llegaremos a visualizar la salida de la arteria pulmonar de la porción central del ventrículo derecho y que cruza la aorta formando un ángulo de 45 grados, para posteriormente dividirse en la rama derecha y en la rama izquierda y finaliza en el ductus arterioso, con el que parece continuarse.

Si finalmente volvemos al plano de cuatro cámaras descrito previamente y desplazamos el transductor hasta llegar al mediastino superior, visualizaremos (de izquierda a derecha) la arteria pulmonar, ductus arterioso, aorta ascendente y corte transverso de vena cava superior. Tanto la arteria pulmonar, ductus arterioso y aorta, adoptan una morfología confluyente de V y quedan a la izquierda de una estructura circular e hiperecogénica situada por delante de la columna que corresponde con la tráquea, mientras que la vena cava superior se sitúa a la derecha. Por delante de las estructuras vasculares y detrás del esternón flanqueado por arterias mamarias internas, podremos visualizar el timo fetal.

#### ESTUDIO DE ARCO AORTICO, ARCO DUCTAL Y EJE DE LAS CAVAS

---

Iniciaremos el estudio, partiendo de un corte sagital de la columna torácica del feto, desplazaremos el transductor desde un corte parasagital derecho hacia un corte parasagital izquierdo:

Eje de las cavas: Se obtiene en el corte parasagital derecho, en el cual se puede visualizar la entrada de ambas venas cavas sobre la cara posterior de la aurícula derecha, además se podrá identificar, una porción de la aurícula izquierda, corte de la arteria pulmonar.

Arco aórtico: Se obtiene desplazando el transductor hacia la izquierda, Se visualizará la aorta que sale de la porción central del tórax, con un ángulo cerrado (similar a bastón), identificando 3 porciones de la aorta (ascendente, istmo y descendente) y de la que emergen los troncos supra aórticos (tronco braquiocefálico, A. carótida izquierda y a. subclavia izquierda). Por debajo del arco aórtico se visualiza la rama derecha de la arteria pulmonar. Caudalmente se podrá visualizar la entrada de la vena cava inferior sobre la aurícula izquierda.

Arco Ductal: Se visualiza desplazando hacia la izquierda desde el arco aórtico. Se visualiza el ventrículo derecho, la arteria pulmonar y el ductus arterioso que desemboca en la aorta descendente, dando una imagen de arco abierto similar a palo de hockey. Además, se puede visualizar la aurícula derecha e izquierda y la válvula aortica en el centro del corazón. El arco ductal a diferencia del arco aórtico, no emite ramas y por debajo del mismo se visualiza la rama pulmonar izquierda.

---

CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Existen múltiples clasificaciones de las cardiopatías congénitas:(62,65)

- Embriológica: según la causa embriológica que sustenta la cardiopatía.
- Fisiopatológica: según el mecanismo fisiopatológico (cianóticas / acianóticas)
- Segmentaria: divide el corazón en cinco segmentos 3 principales (aurículas, ventrículos y grandes vasos) y 2 de conexión (Canal aurículo ventricular e infundíbulo) y analiza los segmentos en cuanto al situs, alineamientos, conexiones y relaciones entre sí.
- Pronóstica: Combina la anatomía, fisiología y tratamiento de las cardiopatías, agrupando las cardiopatías en cinco grupos según las necesidades terapéuticas y pronóstico postnatal dese vida normal hasta necesidad de trasplante.

CLASIFICACIÓN ANATÓMICA	
ANOMALIAS DE LA POSICIÓN	Isomerismo
ANOMALIAS CONEXIÓN VENO-ATRIAL	Persistencia vena umbilical derecha
	Persistencia vena cava superior izquierda
	Conexión venosa anómala pulmonar
ANOMALIAS AURICULARES	Defectos Septo interauricular
ANOMALIAS VALVULAS AURICULO VENTRICULARES	Defecto septo aurículo ventricular
	Estenosis / atresia tricúspide o mitral
	Insuficiencia tricúspide o mitral
	Anomalía Ebstein
ANOMALIAS VENTRICULARES	Defecto septo interventricular
	Ventrículo único
	Miocardopatías
ANOMALIAS VALVULAS SIGMOIDEAS	Estenosis / Atresia aórtica o pulmonar
ANOMALÍAS DE LOS GRANDES VASOS	TGA
	TGA corregida
	Tetralogía de Fallot
	Truncus arteriosus
	Doble salida ventrículo derecho
	Coartación aorta
	Interrupción arco aórtico
	Anomalías arco aórtico

Tabla 2: Clasificación anatómica de las cardiopatías congénitas.(62)

---

CRIBADO DE CARDIOPATIAS

---

La incidencia de cardiopatías congénitas al nacimiento se sitúa entre 4 – 13 por mil nacidos vivos, de los cuales el 46% se detecta en la primera semana de vida ascendiendo hasta el 88% en el primer año de vida. (40,63,66) Estudios poblacionales establecen una prevalencia de cardiopatías congénitas en recién nacidos vivos de 8 por mil con un incremento de las formas más leves debido a una mejora en las técnicas diagnósticas una disminución de las formas más severas provocada por el aumento de las interrupciones del embarazo al realizarse un diagnóstico prenatal(65) Es importante recordar que más del 90% de las cardiopatías congénitas se presentarán en gestantes que no tienen ningún factor de riesgo.(62)

Datos publicados en la comunidad de Navarra entre 1989 -1998 sobre 47783 recién nacidos mayores de 20 semanas de gestación (vivos o muertos), refieren una la tasa de detección prenatal es del 1.27%, ascendiendo al 25% en las primeras 24h, al 45% en los primeros 7 días y al 83% en el primer año de vida. La cardiopatía más frecuente es la comunicación interventricular que representa el 39% de las cardiopatías congénitas, seguida de la comunicación interauricular tipo ostium secundum con el 12.6%, la estenosis pulmonar con el 7.7%, la Persistencia de ductus arterioso en el 5.4% y seguido de canal atrio ventricular, estenosis aortica y tetralogía de Fallot con el 4.2%. Además, reportan la importante asociación entre cardiopatías congénitas y prematuridad (15%), bajo peso al nacer (22%) y retraso en el crecimiento intrauterino (11%).(67)

En el último informe del EUROCAT de 2014, establecen a nivel europeo una prevalencia de cardiopatías congénitas severas de 1.79 por mil recién nacidos, con un incremento de la prevalencia de Ventrículo único, tetralogía de Fallot y del canal atrio ventricular.(68). Datos del EUROCAT de 2012 en nuestro medio, obtenidos a partir del registro de País vasco, Valencia y Barcelona, reportan una prevalencia de cardiopatías congénitas del 4 por mil, siendo severas sólo el 0.9 por mil. La distribución de las cardiopatías congénitas se puede ver en la Tabla3.

						No Anomalías cromosómicas	
	Nacidos Vivos N	Muerte fetal N	ILE N	NV + MF + ILE N	NV + MF + ILE tasa	NV + MF + ILE N	NV + MF + ILE tasa
Cardiopatías Congénitas	66933	1097	4189	72219	79,02	62538	68,42
Cardiopatías congénitas severas	11479	362	2130	13971	22,33	11224	17,94
Truncus arterioso	490	47	141	678	0,74	518	0,57
DSVD	539	22	148	709	0,78	600	0,66
TGV	2567	36	217	2820	3,09	2716	2,97
Ventrículo único	538	35	187	760	0,83	694	0,76
CIV	30599	386	1208	32193	35,22	28694	31,4
CIA	19112	135	344	19591	21,44	16821	18,4
Canal AV	2948	121	617	3686	4,03	1492	1,63
T.Fallot	2468	56	208	2732	2,99	2311	2,53
Atresia/ estenosis Tricuspídea	622	24	100	746	0,82	696	0,76
Anomalía de Ebstein	341	26	31	398	0,44	379	0,41
Estenosis Pulmonar	3775	17	55	3847	4,21	3531	3,86
Atresia Pulmonar	708	12	96	816	0,89	753	0,82
Estenosis / atresia aortica	864	18	69	951	1,52	877	1,4
Patología mitral	1084	20	83	1187	1,3	1041	1,14
VI Hipoplásico	1492	75	685	2252	2,46	2049	2,24
VD Hipoplásico	207	16	98	321	0,51	291	0,47
Coartación de Aorta	3220	59	144	3423	3,75	3035	3,32
Atresia aortica / Interrupción arco Ao	278	9	44	331	0,36	256	0,28
Drenaje pulmonar anómalo total	454	0	19	473	0,52	446	0,49

Tabla 3: Casos y Prevalencia por 10,000 nacidos 1980-2014. EUROCAT (69)

FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

---

## ANOMALIAS CROMOSÓMICAS Y GENÉTICAS

Más del 30 % de las cardiopatías se asocian con cromosomopatías o síndromes, los datos son variables según las series estudiadas (prenatales o neonatales). No hay ninguna cardiopatía específica o patognomónica de ninguna cromosomopatía, aunque las cardiopatías que mayor asociación presentan con anomalías cromosómicas son los defectos septales, CIV y síndrome corazón izquierdo hipoplásico (62,63,65,66,69,70)

- En el caso del síndrome de Down la incidencia de cardiopatías congénitas se sitúa en torno al 50% de los casos, siendo más frecuentes la presencia del canal Atrio-ventricular (24 -79% según las series), la CIA y la CIV (48%), Tetralogía de Fallot (5.8 – 43%)y Coartación de aorta (2%).(62,63,65,70–75). A la hora de realizar el cribado prenatal, la ecocardiografía puede ser normal 66-76%(76)
- Para la trisomía 13 o síndrome de Patau, el 80- 90% de los fetos presentarán una cardiopatía, principalmente defectos septales, Tetralogía de Fallot o corazón izquierdo hipoplásico (22%), doble salida VD (20%).(62,63,65,70)
- La trisomía 18 o síndrome de Edwards, más del 90% de los fetos presentan cardiopatías (73% en series prenatales), principalmente valvulopatías, CIV (45%) y cardiopatías conotruncuales (69%), ventrículo izquierdo hipoplásico (56%) y canal atrio ventricular (13%).(62,63,65,77)
- En el caso de la trisomía 9, la incidencia de cardiopatías es del 65%, presentando Tetralogía de Fallot y CIV.(62,63,65)
- Para el síndrome de Turner, la asociación con cardiopatías es más baja en torno al 40-50%, siendo más frecuente la Coartación de Aorta y estenosis aórtica.(62,63,65,75)
- También es frecuente la asociación de cardiopatías congénitas en torno al (50- 80%) con síndromes de microdelección o síndromes genéticos, como son la delección del brazo largo del cromosoma 22 (malformaciones conotruncuales en 75% ), Sd Noonan (Estenosis pulmonar y miocardiopatía hipertrófica), Sd Alagille (estenosis pulmonar y Tetralogía de Fallot), síndrome de Williams (Estenosis



aórtica, Coartación aorta, estenosis pulmonar, Fallot), Síndrome Goldenhar, síndrome cri-du-chat (CIV, canal atrio-ventricular), Síndrome de Marfan (patología aortica y mitral).(62,63,65,75)

#### MALFORMACIONES EXTRACARDIACAS

La presencia de una cardiopatía congénita aumenta 10 veces el riesgo de presentar una malformación extracardiaca, en series de estudios necrópsicos establecen que el 66% de las cardiopatías congénitas presentan malformaciones extracardiacas asociadas. Dentro de los síndromes malformativos en los que con más frecuencia se encuentra la presencia de una cardiopatía destacan: Asociación VACTERL (CIV, Fallot, Corazón izquierdo hipoplásico), asociación CHARGE, Pentalogía de Cantrell, Síndrome de Meckel-Gruber (defectos septales, estenosis pulmonar). También es frecuente encontrar malformaciones cardiacas asociadas a hernia diafragmática (52%), sistema nervioso central, como las agenesias de cuerpo calloso, malformaciones intestinales y de pared abdominal, nefrourológicas y esqueléticas. (62,63,65,69,78)(75)

#### ENFERMEDADES MATERNAS E INFECCIONES

La diabetes mellitus pregestacional se asocia con un mayor riesgo de cardiopatías congénitas, con un OR 5 (3.3-7.8), lo que supone una prevalencia de 3.1 al 5% de hijos de madre diabética; parece que hay una mayor prevalencia en los casos de complicaciones diabéticas previas (cetoacidosis, acidosis láctica...). No existe una cardiopatía específica de la diabetes mellitus pudiendo encontrar diferentes tipos, aunque parece más frecuente el truncus (RR: 13), Doble salida del VD (RR: 11.3), síndromes de heteroataxia (RR: 8.76) y la transposición de grandes vasos (RR: 4.2) y atresia tricuspídea.(79)(75) En cambio, la miocardiopatía hipertrófica que aparece en el tercer trimestre parece relacionarse con un mal control metabólico y aparece hasta el 12-30% de los hijos de madres diabéticas.(80–82)

También la fenilketonuria se asocia a un riesgo aumentado de cardiopatías congénitas, principalmente coartación de aorta, tetralogía de Fallot y ventrículo izquierdo hipoplásico, estableciendo como punto de corte niveles superiores a 15 mg/dl (normal 2mg/dl).(83)

La obesidad materna también aumenta el riesgo de cardiopatía congénita con una OR 1.30.(82)

Dentro de las infecciones maternas que pueden generar una cardiopatía destaca la infección congénita por rubeola (estenosis pulmonar, defectos septales y ductus persistente) y la infección por coxackie B.(62,65) Además la presencia de fiebre materna, sobre todo la que tiene un origen uroginecológico se asocia a estenosis pulmonar, obstrucción de salida del ventrículo derecho e izquierdo, tetralogía de Fallot y anomalías septales.(84,85)

### TÓXICOS Y DROGAS

Entre las sustancias químicas que se han relacionado con malformaciones cardiacas encontramos el alcohol (Defectos septales) Tabaco (Defectos septales y Fallot), Cocaína (Ebstein, defectos septales, síndromes de heteroataxia y ventrículo único) y disolventes y pesticidas (transposición de grandes vasos, VI hipoplásico y defectos septales)(62,63,82,86)

Dentro de los fármacos que se han asociado a cardiopatías congénitas encontramos: Litio (Anomalía de Ebstein, insuficiencia mitral y tricuspídea), Trimetadiona (defectos septales), Ácido Valproico y carbamacepina, hidantoinas (coartación de aorta, estenosis pulmonar y aortica), ácido retinoico e isotretinoína (anomalías conotruncales), indometacina y AINE's (Cierre de ductus prematuro), IECA's (Defectos septales), ISRS (Defectos septales e hipertensión pulmonar)(62,63,82,86)

### ANTECEDENTES FAMILIARES

La presencia de una cardiopatía congénita en familiares de primer y segundo grado también se ha visto relacionada con un incremento del riesgo de la misma, este riesgo está relacionado no sólo con el tipo de cardiopatía, sino que también con el parentesco. La recurrencia o riesgo de presentar una cardiopatía congénita no asociada a síndrome genético se presentan en la Tabla4: (62,63,66,75)

	Madre (%)	Padre (%)	Hermano (%)	2 Hermanos (%)	Familiar 1 grado (RR)	Gemelo mismo sexo (RR)	Gemelo diferente sexo (RR)
Global	2-20 (5.8)	1-5 (3.1)	1-6	3-10	8.15	9.25	3.3
CIV	6-10	2-3.6	3	10	---	---	---
CIA	4-6.1	1-3.5	2-3	8	7.7	---	---
A. Ebstein	---	---	3-4	---	3.41	---	---
Coartación aorta	4 –6.3	2-3	2	6	---	---	---
Estenosis Aorta	15-20	3-5	2	6	12.9	---	---
Estenosis Pulmonar	5.3 -7	2-3.5	2	6	48.6	---	---
T. Fallot	2-3	1-2	2-3	1-2	---	---	---
VI hipoplásico	---	---	3	10	---	---	---
A. Tricuspídea	---	---	1	3	---	---	---
A. pulmonar	---	---	1	3	---	---	---
TGV	---	---	1-2	5	---	---	---
TGV.corregida	---	---	5-6	---	79.1	---	---
Conotruncal	---	---	---	---	11.7	---	---
Heteroataxia	---	---	---	---	---	---	---
Canal AV	---	7.9-11.6	4.3 – 7.7	---	24.3	---	---

Tabla 4: Riesgo de recurrencia en cardiopatías congénitas no sindrómicas (62,63,66,76)).

## PAPEL DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL

De todos los marcadores que se emplean en la ecografía del primer trimestre hay dos que ha presentado una asociación con la presencia de una cardiopatía congénita en el feto, Translucencia nuchal y el Ductus venoso

Se desconoce con exactitud el mecanismo por el cual la TN se encuentra aumentada en los casos de fetos afectados de una cardiopatía congénita, probablemente sea multifactorial y no sea un único mecanismo quien lo pueda explicar, así las teorías más aceptadas son: insuficiencia cardíaca congestiva con fallo sistólico y disminución de la fracción de eyección, estrechamiento del istmo aórtico que distribuye mayor flujo sanguíneo hacia cabeza y cuello y por un estrechamiento del istmo aórtico y por sobreexpresión del péptido atrial natriurético.(41)

En 1999, Hyett publica, con una prevalencia de cardiopatías congénitas del 1.7 por mil en fetos euploides, una tasa de detección de cardiopatías congénitas empleando la TN como método de cribado del 40% para un TN > p99 (56% para TN >p95), un VPP de 6.3 para TN p99 (1.5 para TN >p95) y un VPN del 99.9 para TN p99.(88). Tras la publicación de estos datos, se produjo una multitud de publicaciones empleando la TN como método de cribado de cardiopatías con resultados dispares debido en gran medida a los diferentes criterios de inclusión, población de alto y bajo riesgo, inclusión de higroma quístico, etc.

Makrydimas publica en 2003 un metanálisis sobre 58.492 fetos euploides y avisando que existe una gran variabilidad en los estudios, reporta una Sensibilidad de la TN > p99 como método de cribado de cardiopatías en el primer trimestre del 31% y una especificidad del 98.7% con una LHR+ de 24.(89) En 2005 Makrydimas, sobre 637 casos de cardiopatías congénitas, reporta una sensibilidad de la TN mayor o igual a 3.5 mm del 22.9%, permitiendo un diagnóstico precoz en semana 16.(90)

En 2007 Simpson evalúa el papel de la TN sobre 34266 fetos euploides de bajo riesgo, empleando como punto de corte 2, 2.5 y 3 MoM en lugar de percentiles y excluyendo los casos de higroma quístico del análisis. Con una incidencia de 6.5 cardiopatías por mil, de las cuales el 23% son consideradas mayores, reporta una asociación entre cardiopatías y TN, de tal manera que a mayor TN mayor incidencia de cardiopatías (>2MoM, >2.5 MoM

y > 3MoM es de 14.1, 33.5 y 48.5 por mil respetivamente). Los datos de sensibilidad, especificidad, VPP y LHR + para 2.5 MoM (equivale a percentil 99) son de 13.5%, 99.4%, 3.3% y 22.5, muy inferiores a lo publicado previamente.(91)

En 2011 Syngelaki, estudió el papel de la TN y su papel en el cribado de cardiopatías en fetos euploides, la TN >p95 se encuentra en el 28.5% de las cardiopatías congénitas y asciende hasta el 35% si se excluye la CIV y tumores cardiacos. De este modo, encuentran una TN >95 en el 64% de las cardiopatías detectadas en el primer trimestre y sólo en el 15% de las cardiopatías detectadas en segundo, tercer trimestre o postnatal. (92).

En 2013 Sotiriadis publica un metanálisis incluyendo 20 estudios con más de 205000 fetos euploides y 537 cardiopatías, reportando para una TN > p95 una sensibilidad y especificidad del 44.4% y 94.5% respectivamente, mientras que para una TN >p99 la sensibilidad y especificidad es de 19.5% y 99.1% respectivamente y LHR+ de 30.5.(93) Ese mismo año, Borrell analiza el cribado de las cardiopatías en el primer trimestre, publicando una tasa de detección de cardiopatías congénitas mayores del 40% con una TN >p95 que disminuye al 27% en los casos de TN >p99.(94)

Independientemente de los diferentes resultados publicados, si analizamos población de riesgo o no, si se incluye el higroma quístico, el punto de corte empleado (TN p95, p99 o 3.5 mm) o la edad gestacional en la que se realiza el cribado, está totalmente aceptado la relación entre cardiopatía congénita y TN, de tal manera que a mayor TN la prevalencia de cardiopatías es mayor; así con TN < p95 la prevalencia es de 1.8%, con TN p95-99 es del 2%, con TN 3.5mm – 4.4mm es del 3.5%, TN 4.4-5.4mm del 6.5% y TN >5.5mm del 12.5% e incluso del 64% si es superior a 8.5 mm.(38,41,42,95)

#### PAPEL DEL DUCTUS VENOSO

El estudio de la onda de velocimetría de flujo del DV (OVF DV) inicialmente se empleó en el segundo y tercer trimestre de la gestación como marcador de disfunción diastólica cardiaca en el contexto de cardiopatías congénitas, hipoxia y miocardiopatías. Así en fetos en los que el paso transvalvular hacia el ventrículo derecho durante la contracción atrial

esta dificultado, se produce una onda de flujo reverso a nivel del flujo venoso precordial del ductus venoso.(41)

En 1999, Matias se plantea la posible asociación entre OVF DV y la presencia de cardiopatías, para ello estudia la OVF en 200 fetos con TN >p95 previo a la biopsia corial entre la semana 10 y 14 de gestación. Matias encuentra flujo reverso o ausente en 10 de 140 fetos euploides, de los cuales 6 presentaban algún tipo de cardiopatía severa

En 2003 Favre realizó un estudio prospectivo sobre 1040 fetos seleccionados valorando la Onda ausente o reversa del DV como predictor de cardiopatía. De las 25 cardiopatías el 40% no se asociaban a anomalías cromosómicas, de ellas el 90% presentaban TN >p95 y DV con onda a reversa o ausente, únicamente un caso de defecto septo ventricular no presentaba ningún marcador, por tanto, la sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para TN >p95 y DV alterado es de 90%, 98%, 100% y 31%.(96)

En 2008, Maiz encuentra sobre fetos cromosómicamente sanos y portadores de una cardiopatía un 68.8% de DV alterados (reverso o ausente) y sólo en el 22% de los fetos no portadores de cardiopatías, además encuentra que el DV reverso o ausente es independiente del a TN en caso de la presencia de una cardiopatía, y concluye que en fetos euploides con TN aumentado y la presencia de una onda patológica multiplica por 3 la razón de verosimilitud de estar afecto de una cardiopatía(37). Ese mismo año, Maiz reporta sobre 10.490 fetos el papel de la TN y DV en el cribado del primer trimestre analizando su utilidad en el cribado de muerte fetal, aneuploidias y presencia o no de malformaciones, incluyendo aquí las cardiopatías. Aquellos fetos que presenten una TN >p95 y un flujo reverso en la onda a del DV, en el 29.1% serán normales, presentarán una mortalidad intraútero del 3.5%, una anomalía cromosómica en el 61.6% (siendo la mitad trisomías 21) y en el 5.8% de los casos serán portadores de una cardiopatía congénita. Por el contrario, si la TN se encuentra por debajo del p95 y la onda del DV sigue siendo reversa el 93% de los fetos serán sanos, únicamente el 1.6% presentarán una aneuploidias y no encuentra ningún caso de cardiopatía.(97) Posteriormente en 2010, Martínez analiza el papel del DV y TN >p99 en el cribado de cardiopatías. Encuentra que el 70.4% de los casos de DV reverso o ausente son fetos cromosómicamente sanos. En fetos euploides

portadores de cardiopatías congénitas el 24.4% presentarán un DV reverso, con un VPP 7.6% y OR de 9.8, el 28.9% de los fetos con TN >p99. Si se combina la YN >p99y/o DV reverso la tasa de detección se incrementa hasta el 40%. En cambio, únicamente el 11.1% de los fetos con DV reverso o ausente y TN >p99 presentarán una cardiopatía.(36)

Ese mismo año, Papatheodorou realiza un metanálisis, que incluye los artículos mencionados, sobre el papel del DV en el cribado de cardiopatías congénitas obteniendo que la sensibilidad y especificidad del DV en el cribado de cardiopatas es del 50 y 93% y en los casos de TN aumentada asciende hasta 83 y 80% respectivamente pero en los casos de TN la sensibilidad únicamente es del 19% con una especificidad del 96%.(35)

Chelem en 2011, realiza un cribado de cardiopatías congénitas sobre 40990 fetos euploides, encontrando que las malformaciones cardiacas que cursan con TN >p95 y p99 son el 35.3% y 21.2% respectivamente, La presencia de flujo reverso en el DV es del 28.2% en el caso de las cardiopatías congénitas y si combinamos TN >p95 o 99 y DV reverso la incidencia es de 47.1% y 38.8%.(98) Finalmente Borrell en 2013, sobre 12799 fetos euploides en población general, obtiene una tasa de detección de cardiopatías mayores empleando el DV ausente o reverso y una TN >p99 del 47% con una tasa de falsos positivos de 2.7%.(94)

#### PAPEL DE LA INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

El estudio hemodinámico del paso transvalvular de la sangre a través de la válvula tricuspídea también se ha estudiado como predictor de cardiopatía y cromosomopatía. El mecanismo por el que se produce un flujo reverso del mismo es el mismo por el cual se explica las alteraciones en la OVF del DV(41). El estudio ecográfico es más complejo que otros marcadores como son el Ductus venoso y la TN, por lo que su aplicación clínica es menor.

Strategy	Detection rate (n (%))	False-positive rate (%)
NT > 99 <sup>th</sup> centile	10/37 (27.0)	1.0
DV-PIV > 99 <sup>th</sup> centile	10/37 (27.0)	1.0
NT > 95 <sup>th</sup> centile	15/37 (40.5)	5.0
DV-PIV > 95 <sup>th</sup> centile	14/37 (37.8)	5.0
NT > 99 <sup>th</sup> centile or DV-PIV > 99 <sup>th</sup> centile	13/37 (35.1)	1.9
Risk from NT and DV-PIV > 99 <sup>th</sup> centile	9/37 (24.3)	1.0
Risk from NT and DV-PIV > 98 <sup>th</sup> centile	11/37 (29.7)	2.0
Risk from NT and DV-PIV > 97 <sup>th</sup> centile	13/37 (35.1)	3.0
Risk from NT and DV-PIV > 96 <sup>th</sup> centile	13/37 (35.1)	4.0
Risk from NT and DV-PIV > 95 <sup>th</sup> centile	15/37 (40.5)	5.0
AR A-wave	14/36 (38.9)	1.8
AR A-wave or NT > 99 <sup>th</sup> centile	17/36 (47.2)	2.7
AR A-wave or NT > 98 <sup>th</sup> centile	18/36 (50.0)	3.6
AR A-wave or NT > 97 <sup>th</sup> centile	18/36 (50.0)	4.5
AR A-wave or NT > 96 <sup>th</sup> centile	19/36 (52.8)	5.5
AR A-wave or NT > 95 <sup>th</sup> centile	21/36 (58.3)	6.4
AR A-wave or risk from NT and DV-PIV > 99 <sup>th</sup> centile	16/36 (44.4)	2.8
AR A-wave or risk from NT and DV-PIV > 98 <sup>th</sup> centile	18/36 (50.0)	3.8
AR A-wave or risk from NT and DV-PIV > 97 <sup>th</sup> centile	19/36 (52.8)	4.6
AR A-wave or risk from NT and DV-PIV > 96 <sup>th</sup> centile	19/36 (52.8)	5.5
AR A-wave or risk from NT and DV-PIV > 95 <sup>th</sup> centile	20/36 (55.6)	6.5
AR A-wave or risk from NT and A-wave velocity > 99 <sup>th</sup> centile	15/36 (41.7)	2.8
AR A-wave or risk from NT and A-wave velocity > 98 <sup>th</sup> centile	16/36 (44.4)	3.8
AR A-wave or risk from NT and A-wave velocity > 97 <sup>th</sup> centile	18/36 (50.0)	4.9
AR A-wave or risk from NT and A-wave velocity > 96 <sup>th</sup> centile	18/36 (50.0)	5.6
AR A-wave or risk from NT and A-wave velocity > 95 <sup>th</sup> centile	19/36 (52.8)	6.5

AR A-wave, absent or reversed ductus venosus A-wave; DV-PIV, ductus venosus pulsatility index for veins; NT, nuchal translucency.

**Tabla 5: Estrategias de cribado de cardiopatías, tomado de Borrell y col 2013(94)**

En 2003, Huggon estudia el papel de la insuficiencia tricuspídea en el cribado de cardiopatías, encontrando un abaja prevalencia de flujo reverso en fetos sanos inferior al 1%. La prevalencia de flujo reverso aumenta con la TN y la presencia de cardiopatías congénitas, así el 32.3% de los fetos afectados de una cardiopatía congénita presentan una insuficiencia tricuspídea mientras que sólo el 1.3% de los fetos sanos. El 57% de los fetos portadores de una cardiopatía congénita presentarán una TN>p95 o DV reverso ausente o una insuficiencia tricuspídea.(99)

Screening Test	Detection Rates for Fixed False-Positive Rate of			
	AUC (95% CI)	1%	3%	5%
NT	0.700 (0.635–0.764)	25.9 (17.7–36.2)	30.6 (21.8–41.1)	35.3 (26.0–45.9)
NT plus DVF	0.749 (0.686–0.811)	29.4 (20.8–39.9)	40.0 (30.3–50.6)	44.7 (34.6–55.3)
NT plus TF	0.770 (0.708–0.833)	31.8 (22.8–42.3)	45.9 (35.7–56.4)	49.4 (39.1–59.8)
NT plus DVF and TF	0.802 (0.742–0.861)	36.5 (27.0–47.1)	48.2 (37.9–58.7)	54.1 (43.6–64.3)

AUC, area under the curve; CI, confidence interval; NT, nuchal translucency; DVT, ductus venosus flow; TF, tricuspid flow.  
Data are % (95% CI) unless otherwise specified.

**Tabla 6: Estimación de eficacia según diferentes estrategias de cribado. Tomado de Pereira et al.2011(100)**

## RESULTADOS DE CRIBADO EN PRIMER TRIMESTRE

En cuanto al cribado de cardiopatías durante el primer trimestre los resultados son dispares dependiendo principalmente de la población objeto del cribado, de tal manera que, en población de alto riesgo el cribado de cardiopatías presenta resultados



globalmente superiores con diagnósticos más precoces. Los principales resultados en el cribado de cardiopatías en el primer trimestre se exponen en la Tabla 7 y 8.

ALTO RIESGO	EG	VISUALIZACIÓN	11-16 SG	20-22 SG
Brönhstein 2002	11-17	+99%	+90%	----
Comas 2002	12-17	94.6%	80%	96%
Galindo 2003	12-16	94.9%	81%	99%
Carvalho 2004	10-16	96%	91%	93%
Perisco 2011	11-13	97.9%	93%	100%

Tabla 7: Eficacia cribado en primer trimestre. Modificado de Cardiología Fetal.(62)

BAJO RIESGO	EG	VISUALIZACION	11-16 SG	20-22 SG
Guariglia 2000	10-16		18%	56%
Rustico 2000	13-15	-50%	10%	56%
Brönshtein 2002	11-17	+99%	97%	99%
Becker 2006	11-13		84.2%	92.7%

Tabla 8: Eficacia cribado en primer trimestre. Modificado de Cardiología Fetal.(62)

## EJE CARDIACO

La metodología para la correcta medición del eje cardiaco esta descrita por Comstock, para ello, se debe obtener un plano transversal del tórax fetal a nivel del corte de cuatro cámaras, debemos trazar una línea desde los cuerpos vertebrales hacia el esternón que divida el tórax fetal en dos mitades iguales, posteriormente trazaremos una línea a través del septo interventricular, que se cortará con la anterior. Definimos por tanto el ángulo o eje cardiaco al ángulo formado entre ambas líneas. (62,63,101)

Comstock en 1987 procede a medir el ángulo cardiaco en 183 fetos sanos, estableciendo como normal  $45^{\circ} \pm 20^{\circ}$  (rango de  $22^{\circ}$  a  $75^{\circ}$ ) constante desde semana 13 hasta 40; encuentra además que en los casos de eje cardiaco alterado hay una mortalidad del 50%, concluyendo que ante desviaciones del eje cardiaco es preciso descartar la presencia de masas intratorácicas. Relaciona la dextrocardia o disminución del ángulo con malformaciones cardiacas y masas intratorácicas, la mesocardia con asplenia, TGV, canal AV y ventrículo único y la desviación izquierda con anomalía de Ebstein e insuficiencia cardiaca e hidrops.(102)

El mismo grupo ocho años más tarde, estudia la relación entre la desviación izquierda (mayor de  $75^{\circ}$ ) del eje cardiaco y anomalías fetales en segundo y tercer trimestre de la gestación en 41500 fetos. Encuentran 57 fetos con eje cardiaco desviado, en los que únicamente hay seguimiento en 34 de ellos, de los cuales 8 son normales, 11 presentan anomalías cardiacas y los 10 restantes presentan anomalías cardiacas y extracardiacas (Onfalocèle). No encuentran ningún feto sano con ángulo mayor de  $75^{\circ}$ . Por tanto, un eje cardiaco mayor de  $75^{\circ}$ , presenta un VPP del 76%, asociándose en el 81% de los casos en anomalías cardiacas, principalmente conotruncuales. De los fetos cariotipados y que presentan una desviación del eje cardiaco, el 17% (3/17) presentan anomalías cromosómicas (trisomía 13, trisomía 18 y 5p).(103)

Ese mismo año Shipp del grupo de Benacerraf, estudia las desviaciones izquierdas del eje cardiaco como predictor de cardiopatías, para ello realizan un estudio retrospectivo entre semana 17 y 40, en 75 fetos afectados de cardiopatía y 75 fetos sanos como grupo de control. Encuentran que el eje cardiaco en los fetos afectados de cardiopatía es de  $56^{\circ} \pm 13^{\circ}$ , frente a

los  $43^{\circ} \pm 7^{\circ}$  de los fetos sanos. Empleando  $57^{\circ}$  (+2 desviaciones estándar) como punto de corte detectan el 44% de las cardiopatías, principalmente anomalía de Ebstein, estenosis Pulmonar, coartación de aorta y Fallot). El 14% de los fetos con ángulo mayor de  $57^{\circ}$  y cardiopatía, presentan cariotipos anormales, que ascendería hasta 29% si se incluyen aquellos fetos en los que no se ha podido completar el estudio necrópsico. (104) Figura 7.

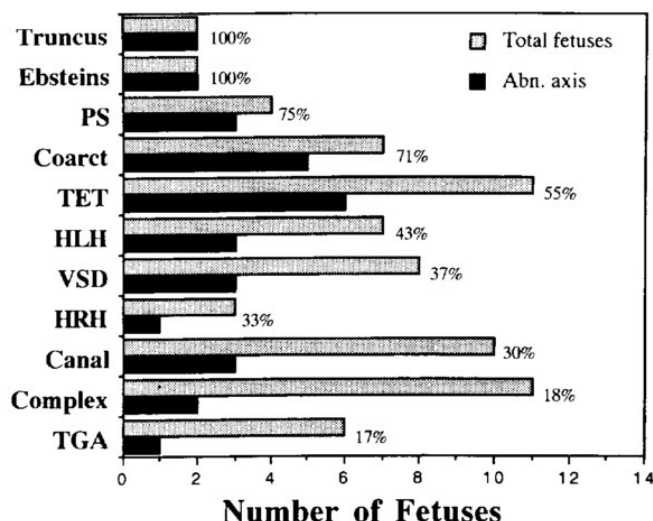


Figura 7: Resultados Shipp et al Comparación de fetos con alteración del eje cardiaco en relación a cada patología. PS: Estenosis pulmonar, Coarct: Coartación de aorta, HLH: Ventrículo izquierdo hipoplásico, VSD: CIV, HRH: Ventrículo derecho hipoplásico, TGA: Transposición de grandes vasos. (104)

Crane en 1997, publica un estudio de cohortes con población seleccionada de alto riesgo de cardiopatía (104 pacientes prospectivos y 305 de forma retrospectiva), entre la semana 16 y 40 de gestación. En población sana establece un eje cardiaco como normal de  $44.5^{\circ} \pm 10.6^{\circ}$  independiente de la edad gestacional, considerando patológicos ángulos superiores a  $59^{\circ}$  o inferiores a  $28^{\circ}$ , mientras que en fetos afectados de cardiopatía (23) o malformación cardiaca (5) es de  $60^{\circ}$ . Establece una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 79.3% (23/29), 97.5% (371/380), 71.9% (23/32) y 98.4% respectivamente. Si analizamos la sensibilidad para cardiopatías congénitas es del 75%. Además de concluir que la desviación izquierda se asocia con cardiopatías congénitas, reportan que 3 casos de canal AV, un de VI hipoplásico y una tetralogía de Fallot cursaron con desviaciones derechas del eje cardiaco. (105) Figura 8.

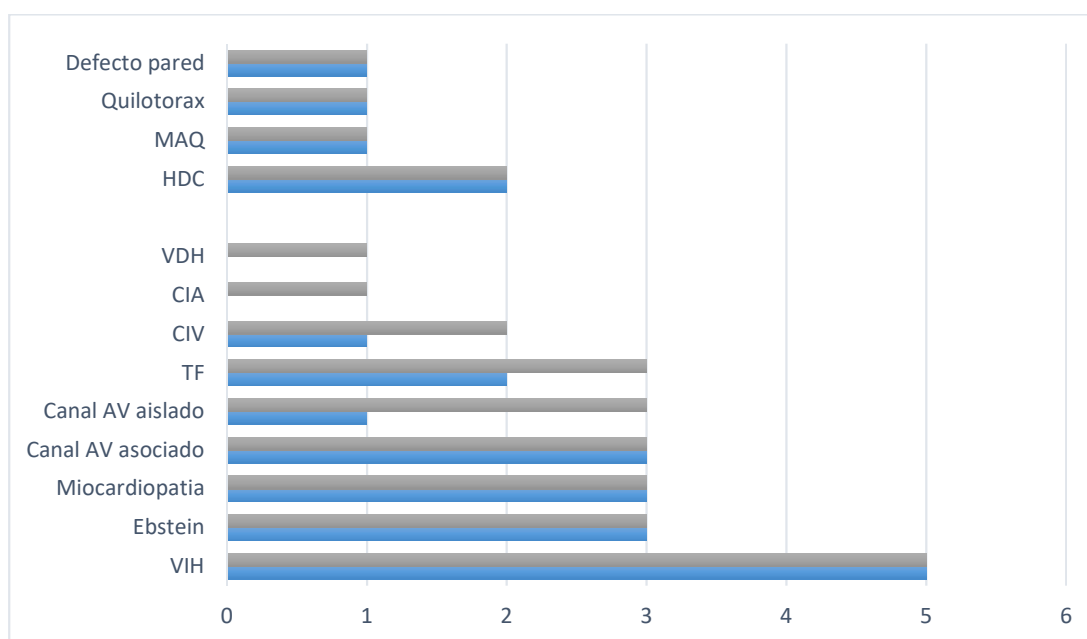


Figura 8: Anomalías cardíacas y torácicas con alteración del eje cardíaco. Tomado y modificado de Crane 1997. MAQ: Malformación adenomatoidea quística. HDC: Hernia diafragmática congénita, VDH: Ventrículo derecho hipoplásico. CIA: Comunicación interauricular. CIV: Comunicación interventricular. AV: Atrio ventricular. VIH: Ventrículo izquierdo hipoplásico.(105)

Nuevamente Comstock a raíz de la publicación de Crane publica los resultados de la desviación derecha del eje cardíaco sobre 16562 fetos estudiados de forma prospectiva entre la semana 16 y 33 de gestación. Encuentra 24 casos de eje cardíaco derecho, de los que excluye a 2 por no tener estudio completo; ninguno de los 22 casos presentaban anomalías cromosómicas y todos ellos presentaban anomalías cardíacas o torácicas: Sd Heteroataxia, Canal atrio ventricular, DSVD, Aurícula única, TGV corregida y un caso de tetralogía de Fallot(106)

Al principio de la década pasada, sobre población de alto riesgo de cardiopatías remitida a centro de referencia, Walmsley, Bernasconi y Bohun, estudiaron la incidencia de dextrocardia y su relación con las cardiopatías congénitas. La incidencia de dextrocardia en población general es de 0.08 por mil, situándose entre el 0.22 al 0.84% en población de riesgo dependiendo si incluimos las dextrocardias secundarias o no. La asociación con cardiopatías congénitas en el caso de dextrocardia es muy elevado siendo del 70%, sólo del 0-9% de los situs solitus y el 40-80% de los situs inversus con desviación derecha del eje cardíaco no presentan cardiopatía. Las principales cardiopatías asociadas son Canal AV, Doble salida del VD, Ventrículo único, Estenosis o atresia pulmonar y TGV, en el caso

del isomerismo cardiaco existe una elevada asociación con drenaje pulmonar anómalo. El 37% de los fetos con dextrocardia presentarán malformaciones extracardiacas, siendo la más frecuente la malrotación cardiaca y la mortalidad o interrupción de la gestación es muy elevada en torno al 30-67%. Como causa extrínseca de dextrocardia destaca la hernia diafragmática congénita, malformación adenomatoidea quística o los casos de quilo/hidrotórax. La asociación entre dextrocardia y anomalías cromosómicas es baja, reportándose como casos aislados de trisomía 13, 18 y traslocación balanceada 2-9.(107–110)

Se ha planteado la hipótesis que los defectos de cierre de la pared abdominal y la rotación cardiaca presentan un origen embriológico similar, por ello existe una asociación entre desviaciones del eje cardiaco y defectos de cierre de la pared abdominal.(103,104,111) El estudio del eje cardiaco en fetos afectados de Onfalocele ha permitido establecer que el eje cardiaco puede alterarse por la presencia de un defecto de cierre en la pared abdominal independientemente de si existe hernia diafragmática asociada. En los casos de presentar un defecto de cierre en la pared abdominal, un eje cardiaco normal es un buen predictor de ausencia de hernia diafragmática congénita.(111) Tabla 9

En cuanto a la valoración del eje cardiaco en el primer trimestre de la gestación, no ha sido hasta 2010, cuando Sinkovskaya establece en  $47.6^{\circ} \pm 5.6^{\circ}$ , el eje cardiaco en el primer trimestre, pero encuentra variaciones a lo largo de la edad gestacional, así entre las semanas 11 – 11+6 el ángulo cardiaco es mayor ( $52^{\circ} \pm 2.9^{\circ}$ ) en comparación con la semana 12, 13 y 14 ( $47.3^{\circ} \pm 2.4$ ,  $48.8 \pm 3^{\circ}$  y  $45.6^{\circ} \pm 5^{\circ}$  respectivamente. De los 100 fetos estudiados habían 4 fetos que presentaban un eje alterado y una cardiopatía (Sd heteroataxia, Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, Tetralogía Fallot, Canal atrio ventricular)(112)

	Tipo de estudio	Eje cardiaco	Criterio	Sens. %	Esp. %	VPP %	VPN %
Smith 1995	Prevalencia	45°±20°	>75°	81		76	
	Retrospectivo						
Shipp 1995	Casos-Control	43°±7°	±2DS	44	100	100	97
Crane 1997	Casos-Control	44°±7.6°	±2DS	73	80	16	98
			49°	79	97.5	71.9	98.4
Comstock 1998	Prevalencia		Dextrocardia	100%			
	Retrospectivo		Clasif. Arcilla y Gasol				
Walmsley 2004	Prevalencia		Dextrocardia	31			
	Retrospectivo						
Bernasconi 2005	Prevalencia		Dextrocardia	66 SS			
	Retrospectivo			96 SA 63 SI			
Boulton 2006	Prevalencia		± 2DS (65 y 25)	35			
	Retrospectivo						
Bohum 2007			Dextroposición	26/27 SS			
				7/30 SI			
				24/24 Isom			

Tabla 9: Resultados del eje cardiaco en el segundo trimestre de la gestación. SS: Situs solitus. SI: Situs Inversus. SA Situs ambiguo.

Mc Brien en 2013, mediante un estudio de cohortes prospectivo sobre 188 fetos sano y 10 afectados de cardiopatía entre la semana 8 y 15 de gestación reporta que el eje cardiaco en la semana 8 y 9 de gestación es de 25.5°±11.5°, mientras que en la semana 10 y 11 de

gestación asciende hasta  $40.4^{\circ} \pm 9.2^{\circ}$ , posteriormente permanece estable sin diferencias a lo largo del embarazo siendo de  $49.2^{\circ} \pm 7.4^{\circ}$ ,  $50.6^{\circ} \pm 5.7^{\circ}$  y  $48.6^{\circ} \pm 7.3^{\circ}$  en la semana 12, 13 y 14 de gestación.(113) Estos hallazgos no coinciden con los previamente publicados por Sinkovskaya, aunque sí coinciden con los dos casos que publica Allan en 1993, en los que la dextrorrotación cardiaca se corrige a lo largo de la gestación.(114) Aunque también puede ser explicado por las limitaciones a la hora de obtener un plano adecuado de cuatro cámaras debido a la baja edad gestacional.(115) De los 10 casos de cardiopatías congénitas se diagnosticaron Tetralogía de Fallot, Truncus, TGVc, Coartación de aorta Estenosis aortica e insuficiencia pulmonar y aortica severa.(113)

Zhao, del grupo de Sinkovskaya, han valorado las variaciones del eje cardiaco a lo largo del ciclo cardiaco tanto en fetos portadores de cardiopatías como en fetos sanos, encontrando ángulos cardiacos mayores al final de la sístole en ambos grupos ( $53.4^{\circ} \pm 17^{\circ}$  con incremento del ángulo de  $7.6^{\circ} \pm 3.2^{\circ}$  en sanos y  $45.9^{\circ} \pm 8.5^{\circ}$  con incremento de  $5.9^{\circ} \pm 6.3^{\circ}$  en afectos de cardiopatía), por lo que proponen valora el ángulo siempre al final de la sístole.(116) El mismo autor, también han valorado el eje cardiaco en fetos afectos de tetralogía de Fallot, encontrando que aquellos fetos (el 45% de la serie) que presentan desviaciones del eje cardiaco, eje cardiaco mayor de  $65^{\circ}$  o inferior a  $25^{\circ}$  medido al final de la sístole, presentan cardiopatías más severas con mayor prevalencia de Atresia pulmonar (40% frente al 15%) y arco aórtico derecho (48% frente al 21%), lo que traduce en una mortalidad más elevada (30.4% frente al 6.5%).(117)

Cardiac Axis	Study Group			Control Group (n=394)
	All CHDs (N=197)	CHD With Normal Karyotype (n=78)	Isolated Major CHD With Normal Karyotype (n=58)	
Normal	51 (26)*	22 (28.2)*	12 (20.7)*	383 (97.2)
Left deviation	110 (55.8)*	39 (50)*	31 (53.4)*	7 (1.8)
Right deviation	19 (9.6)*	5 (6.4)*	3 (5.2)*	4 (1)
Nonidentifiable	17 (8.6)*	12 (15.4)*	12 (20.7)*	0

CHD, congenital heart defect.

Data are n (%).

\* Significant difference in comparison with the control group;  $P < .01$ .

**Figura 9: Resultados del eje cardiaco en el cribado de cardiopatías. SinKovskaya 2015.**

En 2015, Sinkovskaya valora el eje cardiaco como cribado de cardiopatías en el primer trimestre, para ello realiza un estudio de 197 casos entre 11 y 14 semanas de gestación con 394 controles sanos. En población sana el eje cardiaco permanece estable en todo el

primer trimestre en  $44.5^{\circ} \pm 7.4^{\circ}$ . Considera patológico desviaciones por encima del 97.5 percentil ( $60^{\circ}$ ) e inferiores al 2.5 percentil ( $30^{\circ}$ ). De los 197 fetos, el 60% presentan cariotipo patológico y son portadores de una cardiopatía por lo que los incluyen en el análisis de datos. El 74.1% de los fetos portadores de cardiopatía presentarán un eje cardiaco alterado y solamente el 2.8% de fetos sanos. Al analizar únicamente los fetos con cariotipo normal afecto de una cardiopatía encuentran que el eje se encuentra alterado en el 71.3% de fetos con cardiopatía asociada a otras malformaciones y en el 79.3% de fetos con cardiopatía aislada. Las cardiopatías que manifiestan un eje cardiaco alterado, son con mayor frecuencia las anomalías conotruncales, cardiopatías complejas y los corazones univentriculares. Además el eje cardiaco presenta mejores resultados en el diagnóstico de los fetos afectados de cardiopatía (79.3%), que la TN aumentada (17.2%), la onda reversa o ausente del DV (10.3%, la regurgitación tricuspídea (13.8%) o la combinación de ambas (24%) .(115) Figura 9-11

Type of Cardiac Anomaly	n	Nuchal Translucency Greater Than the 95th Percentile	Nuchal Translucency Greater Than 3.5 mm	Abnormal CAx
Septal defects	68	47 (69.1)	40 (58.8)	43 (63.2)
Large VSD	23	16	16	14
Small VSD	8	3	2	1
Multiple VSDs	1	0	0	0
AVC complete	34	27	22	26
AVC partial	2	1	0	2
Conotruncal anomalies	49	15 (30.6)	13 (26.5)	40 (81.6)*†
TOF	33	13	12	28
CAT	4	0	0	4
D-TGA	4	0	0	1
L-TGA	1	0	0	1
DORV	4	2	1	3
IAA	3	0	0	3
Univentricular hearts	29	11 (37.9)	8 (27.6)	28 (96.6)*†
HLHS	10	4	4	9
MA with VSD	9	6	4	9
TA	3	0	0	3
Double inlet SV	7	1	0	7
Valvular pathology	9	3 (33.3)	3 (33.3)	6 (66.6)
AS	1	1	1	1
PS	3	1	1	1
Tricuspid dysplasia	3	1	1	2
Ebstein anomaly	1	0	0	1
Mitral stenosis	1	0	0	1
Aortic arch anomalies	23	15 (65.2)	13 (56.5)	11 (47.8)
CoAo	17	14	12	9
RAA	5	1	1	1
Double AoA	1	0	0	1
Combined CHD	19	11 (57.9)	8 (42.1)	18 (94.7)*†
AVC+TOF	8	5	5	8
AVC+DORV	2	1	1	2
AVC+CAT	1	0	0	1
AVC+L-TGA	1	0	0	1
Heterotaxy	1	1	0	1
Other	6	4	2	5
Total	197	102 (51.7)	85 (43.1)	146 (74.1)*†

CAx, cardiac axis; VSD, ventricular septal defect; AVC, atrioventricular canal defect; TOF, tetralogy of Fallot; CAT, common arterial trunk; D-TGA, dextrotransposition of the great arteries; L-TGA, congenitally corrected transposition of the great arteries; DORV, double outlet right ventricle; IAA, interrupted aortic arch; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; MA, mitral atresia; TA, tricuspid atresia; SV, single ventricle; AS, aortic stenosis; PS, pulmonary stenosis; CoAo, coarctation of the aorta; RAA, right atrial appendage; AoA, aortic arch, CHD, congenital heart defect.

Data are n (%) or n.

\* Significant difference in comparison with nuchal translucency greater than the 95th percentile;  $P < .01$ .

† Significant difference in comparison with nuchal translucency greater than 3.5-mm;  $P < .01$ .

Figura 10: Resultados Sinkovskaya 2015 según cardiopatía y TN.



Type of Cardiac Anomaly	n	Nuchal Translucency Greater Than the 95th Percentile	Nuchal Translucency Greater Than 3.5 mm	Abnormal CAx
Septal defects	13	4 (30.8)	2 (15.4)	7 (53.8)* <sup>†</sup>
Conotruncal anomalies	30	3 (10.0)	2 (6.7)	23 (76.7)* <sup>†</sup>
Univentricular hearts	13	1 (7.7)	0 (0)	13 (100)* <sup>†</sup>
Valvular pathology	6	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50)* <sup>†</sup>
Combined CHD	7	3 (42.9)	1 (14.3)	7 (100)* <sup>†</sup>
Aortic arch anomalies	9	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (33.3)
Total	78	15 (19.2)	8 (10.3)	56 (71.8)* <sup>†</sup>

CHD, congenital heart defect.

Data are n (%).

\* Significant difference in comparison with nuchal translucency greater than the 95th percentile;  $P < .01$ .

<sup>†</sup> Significant difference in comparison with nuchal translucency greater than 3.5-mm;  $P < .01$ .

**Figura 11: Resultados Sinkovskaya en TN aumentada y cariotipo normal.**

## HIPÓTESIS

Conociendo que:

- La ecografía del primer trimestre está adquiriendo cada vez más un papel relevante en el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas, y el desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido obtener una mayor resolución de las estructuras fetales, permitiendo el estudio morfológico del corazón al menos en el plano básico de cuatro cámaras.
- Habida cuenta que, gran parte de las cardiopatías cursan con alteración del eje cardiaco, principalmente las malformaciones conotruncales, Sd heteroataxia, Sd. Ebstein y Canal atrio ventricular. Igualmente, diferentes malformaciones cursan también con modificaciones del eje cardiaco tales como Onfalocela, hernia diafragmática o malformación adenomatoidea quística.
- El estudio del eje cardiaco obtenido en un plano de cuatro cámaras en el segundo y tercer trimestre de la gestación, ha sido empleado como método de cribado de cardiopatías con buenos resultados. Mientras que en el primer trimestre de la gestación los resultados obtenidos en población seleccionada son dispares, no existiendo estudios poblacionales que incluyan población de bajo riesgo.
- Además, las aneuploidias más frecuentes (trisomía 21, 13 y 18) cursan en la mayoría de los casos con malformaciones cardíacas y extracardiacas asociadas.

Se propone emplear la medición del eje cardiaco en el primer trimestre de la gestación, dentro de la ecografía rutinaria del primer trimestre entre las 11+0-13+6 semanas, y evaluar la posibilidad de utilizarlo como marcador de cardiopatías congénitas tanto de forma aislada como de forma conjunta con los marcadores que ya conocemos, y de este modo, seleccionar un grupo de gestantes con elevado riesgo de presentar una cardiopatía congénita y así poder realizar un diagnóstico precoz en la semana 16 de gestación. Además, debido de la importante asociación entre cardiopatías y aneuploidias se estudiará el empleo del eje cardiaco como marcador de segundo orden de aneuploidias.

## FORMULACIÓN DE LA HIPOTESIS

- ☐ Hipótesis Nula: El eje cardiaco en el primer trimestre de la gestación no es predictor de fetos afectados de cardiopatías congénitas ni cromosomopatía 13, 18 ni 21.
- ☐ Hipótesis Alternativa: El eje cardiaco medido en el primer trimestre de la gestación, se comporta como predictor de fetos afectados de cardiopatías congénitas y de fetos afectados de trisomía 13, 18 o 21.

**TESIS****OBJETIVOS****PRIMARIO**

Establecer el papel de eje cardiaco fetal en el primer trimestre de la gestación en relación al cribado de cardiopatías, determinar su capacidad predictiva, e intentar establecer una prueba de cribado de cardiopatías empleando el eje cardiaco tanto de forma aislada como combinado con otros marcadores ya conocidos.

**SECUNDARIO**

1. Establecer la prevalencia de cardiopatías congénitas y aneuploidias en la población general y en población de alto riesgo de nuestra serie
2. Establecer el rango de normalidad del eje cardiaco fetal en el primer trimestre de la gestación y su relación con la edad gestacional.
3. Determinar la independencia o no del eje cardiaco fetal con otros marcadores ecográficos de cardiopatías ya conocidos.
4. Estudiar el papel del eje cardiaco fetal como marcador de cromosomopatías de forma aislada.
5. Estudiar el papel del eje cardiaco fetal como marcador de cromosomopatías cuando lo asociamos a otros marcadores ecográficos.
6. Evaluar en nuestra serie y confirmar el papel de la TN y DV en el cribado de cardiopatías en el primer trimestre de la gestación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO

El estudio se ha realizado en la Unidad de diagnóstico prenatal de la Fundación Jiménez Díaz, entre noviembre de 2012 y enero de 2016. En el mismo también han colaborado el servicio de Genética y de Pediatría para realizar el correcto seguimiento de los pacientes.

Se ha planteado un estudio observacional, descriptivo y transversal en el primer trimestre de la gestación, en el cual se valorará el eje cardiaco y su relación con las anomalías cardíacas y cromosomopatías.

En una segunda fase analizaremos el papel del eje cardiaco como prueba diagnóstica en la predicción de cardiopatías y en la predicción de anomalías cromosómicas.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

La Fundación Jiménez Díaz es un hospital terciario privado que atiende mediante un convenio con el SERMAS a una población de 400.000 habitantes del centro de Madrid, también asume a la población que opta mediante libre elección para control de la gestación y parto. Además, como Hospital privado atiende a pacientes de aseguradoras privadas y pacientes privados.

Durante el año 2015 se atendieron 1907 partos, el número de partos en 2014 fue de 2017 y en 2013 de 2002. Durante el periodo del estudio se realizaron 7431 ecografías del primer trimestre con cribado combinado en el primer trimestre de la gestación.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio todas aquellas gestaciones únicas que acudieron a la unidad de diagnóstico prenatal para someterse a la ecografía del primer trimestre y a la realización del cribado combinado de cromosomopatías entre enero de 2013 hasta enero de 2016.

Quedan excluidas aquellas gestaciones múltiples y aquellas gestaciones en las que no se ha podido obtener un seguimiento adecuado postnatalmente o aquellas pacientes que ejerciendo su derecho a la libre elección sanitaria se han trasladado a otro centro hospitalario

#### SEGUIMIENTO DE PACIENTES: DEFINICIÓN DE CASOS

---

Todas las pacientes incluidas en el estudio, dentro del control gestacional habitual, se le sometió a la ecografía del primer trimestre siguiendo los criterios de la SEGO, en ella se realizó una anamnesis y recogida de variables epidemiológicas. Durante la exploración ecográfica además de recoger las variables para realizar el cálculo de riesgo de síndrome de Down como la Translucencia nuchal se procedió a valorar la onda de flujo en el ductus venoso y la presencia de hueso nasal. Además, se procedió a medir el ángulo cardiaco según la técnica descrita más adelante. En ese mismo momento se calculó el índice de riesgo de síndrome de Down mediante el programa PRISCA Net y en aquellos casos en los que el riesgo era alto se indicó una prueba invasiva, bien Biopsia corial o amniocentesis en función de las semanas de gestación. El estudio genético se realizó en el servicio de genética.

Todas las gestantes siguieron el control habitual del embarazo, sometiéndose a la ecografía de 20 semanas y del tercer trimestre en semana 34.

Se evaluaron a todos los recién nacidos al nacimiento y se excluyeron del estudio aquellos recién nacidos en los que no se ha podido obtener una valoración pediátrica al nacimiento:

- Se consideró que el recién nacido no presentaba cardiopatía si la exploración al nacimiento era normal y en la auscultación los tonos cardiacos son normales y no presenta soplos cardiacos. Ante la sospecha de cardiopatía se solicitó Radiografía de tórax y Ecocardiografía por cardiólogo pediátrico. En los casos en los que se sospechó una cardiopatía de forma prenatal, se realizó en todos los casos una valoración por un cardiólogo pediátrico.

- Se consideró que el recién nacido no presentaba anomalía cromosómica si el fenotipo al nacimiento era normal y no presentaba rasgos que hiciesen sospechar una anomalía cromosómica o bien el resultado del cariotipo prenatal fuese normal.

## VARIABLES

---

### □ VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Datos de Filiación: Nombre y apellidos
2. Número de Historia clínica
3. Fecha de Nacimiento y Edad

### □ VARIABLES DEPENDIENTES O DE RESULTADOS

1. Longitud cráneo caudal (LCC) y edad gestacional: Se emplea para datar la gestación las tablas de referencia de Robinson HP, publicadas en 1975 (BJOG 1975;82:702-10)
2. Peso: Kg
3. Hábito tabáquico: SI/no
4. Raza
5. Presencia de técnica reproducción: Fecundación in vitro / ovodonación
6. Diabetes Mellitus pregestacional: SI/NO
7. Antecedente de cromosomopatías: SI/NO
8. Translucencia Nucal
9. Valoración OVF del DV: Flujo anterógrado de la onda A, Flujo reverso / Flujo Ausente
10. Ángulo /eje cardiaco:
11. Niveles de free beta HCG: niveles totales, MoM y MoMc.
12. Niveles de PAPPa: niveles totales, MoM y MoMc.
13. Índice de riesgo combinado para trisomía 21
14. Índice de riesgo combinado para trisomía 18
15. Presencia de cardiopatía: SI/NO

16. Tipo de cardiopatía
17. Presencia de anomalía cromosómica: SI/NO.
18. Resultado del cariotipo
19. Interrupción legal del embarazo: SI/NO

---

#### VALORACIÓN ECOGRÁFICA

Los ecógrafos empleados para el estudio son un Toshiba Aplio Mx y Toshiba Aplio 500 (Toshiba medical system, Europe) empleando sondas convexas abdominales de alta frecuencia 4-6 MHz y transvaginal de 6-9Mhz.

Todas las exploraciones se han realizado siguiendo el principio de ALARA (As Low as Reasonably Achievable) velando en todo momento por la seguridad del feto.

Las exploraciones han sido realizadas por 2 exploradores acreditados con nivel experto de la SESEGO para la realización de ecografía obstétrica y ginecológica con una actividad exclusiva en el diagnóstico prenatal y un tercer explorador con nivel básico en ecografía en vías de capacitación para la obtención del nivel experto, acreditado por la FMF en ecografía del primer trimestre de la gestación y con atención preferente en diagnóstico prenatal.

#### TÉCNICA DE MEDICIÓN ECOGRÁFICA

La datación de la gestación mediante medición de la longitud cráneo caudal se ha realizado según las tablas de Robinson HP publicadas en BJOG 197 y modificado BUMS 2008.

Para la valoración de la longitud cráneo caudal, Translucencia nuchal, Onda de velocimetría de flujo del DV y el Hueso nasal se han empleado los criterios de la SESEGO expuestos en el protocolo de valoración ecográfica en el primer trimestre de la gestación. Los valores de referencia de la TN empleados son los publicados por Borrell y cols.(118)

Para la medición del eje cardiaco se ha empleado los criterios de evaluación propuestos por Comstock en 1989 en el segundo trimestre y adaptados a la exploración en el primer



trimestre de la gestación; esta metodología es la misma descrita por Sinkovskaya en las series publicadas anteriormente a este trabajo. Ilustración 5-7.

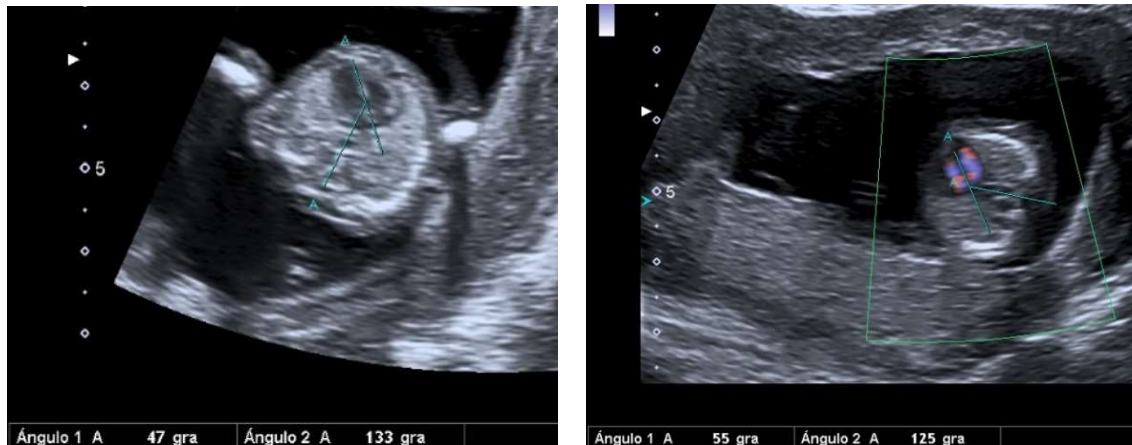


Ilustración 5: Medición de eje cardíaco según técnica descrita con valores normales

En primer lugar, se establece el situs cardíaco valorando la posición fetal y disposición de órganos abdominales y la orientación del ápex cardíaco. Para la obtención del ángulo o eje cardíaco, se ha obtenido un plano axial del tórax fetal a nivel del corte de cuatro cámaras, en este momento se establece una línea desde la vértebra torácica del feto hasta el esternón que divide en dos mitades simétricas el tórax, posteriormente se traza otra línea que pasando por el tabique interventricular corta la anterior. Se establece el ángulo o eje cardíaco como el ángulo formado por ambas líneas. En aquellos casos de difícil visualización para identificar el septo interventricular nos hemos ayudado del Doppler color e identificar mejor el septo interventricular.



Ilustración 6: Medición eje superior a 1.5 DS en relación con ARSA



Ilustración 7: Eje cardiaco en contexto de Canal y trisomía 21

### ÍNDICE DE RIESGO COMBINADO

El cálculo del índice de riesgo combinado se ha realizado mediante la determinación bioquímica de la fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (fb-hCG) y de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A). La extracción de sangre se realiza entre la semana 9 y 13 de gestación.

La determinación bioquímica se ha realizado en el servicio de bioquímica de nuestro centro mediante ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida de la plataforma IMMULITE 2000 Immunoassay System (SIEMENS Healthcare España). Las muestras han sido analizadas en las primeras 24h desde la extracción, y conservadas según indicación del laboratorio.

Para el cálculo de riesgo combinado, se ha empleado la plataforma PRISCA NET (SIEMENS Healthcare España) con certificado CE para el cribado de síndrome de Down, empleando la edad materna como riesgo a priori, el valor de la Translucencia nuchal obtenido mediante ecografía y el resultado de los valores de fb-hCG y PAPP-A corregido en función de la edad gestacional obtenido mediante la medición de la longitud cráneo caudal, el peso de la gestante, el hábito tabáquico, la raza y si el embarazo ha sido como resultado de una técnica de reproducción in vitro o no. Las medianas empleadas para el cálculo de riesgo son las aportadas por la plataforma de cribado y adaptadas a nuestra población.

---

#### ESTUDIO GENÉTICO

Previo a la realización de cualquier estudio genético, se ha procedido a valoración mediante un genetista clínico. Se ha indicado la realización de estudio genético en las siguientes situaciones:

- Antecedente de cromosomopatía en gestación anterior.
- Progenitor portador de enfermedad genética.
- Confirmación en caso de gestación tras diagnóstico genético preimplantacional.
- Índice de riesgo elevado para trisomía 21 ( $>1/250$ ) ó 18 ( $>1/50$ ).
- TN  $> p99$  (Borrell et al. Progr Obstet Ginecol 2006).
- Hallazgo ecográfico compatible con anomalía o malformación fetal.
- Petición materna.
- Dos o más marcadores de segundo orden en el segundo trimestre de la gestación (Pliegue nuchal  $>6$  mm, foco hiperecogénico cardiaco, Intestino hiperecogénico, ectasia piélica  $>4$  mm, fémur menor a percentil 5, presencia de arteria subclavia derecha aberrante o quistes en plexos coroideos).

La técnica empleada para la obtención de material genético es la biopsia corial (transvaginal o transabdominal) entre la semana 10 y 14 de gestación para la obtención de vellosidades coriales o amniocentesis a partir de la semana 14 de gestación para la obtención de líquido amniótico

Los estudios citogenéticos realizados son en todos los casos QF-PCR para descartar anomalías cromosómicas más frecuentes (trisomía 13, 18, 21 y sexuales) obteniendo el resultado en 24-48 horas y cariotipo con una resolución de 5MB tras cultivo celular obteniendo el resultado en 21-28 días. En los casos de sospecha de cardiopatía conotruncal se evaluó la microdelección del brazo largo del cromosoma 22.

Todos los estudios genéticos fueron realizados en el servicio de Genética de la Fundación Jiménez Díaz.

---

#### SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra fue recogida de forma no aleatoria y accidental entre todas las pacientes que acudieron a la Unidad de diagnóstico prenatal para someterse a la exploración ecográfica del primer trimestre y se les realizó la medición del eje cardiaco por alguno de los tres exploradores.

Los pacientes excluidos de la muestra fueron aquellos a los que no se les midió el eje cardiaco bien porque se trataban de gestaciones múltiples, el explorador no pudo medir el eje cardiaco por razones operativas o no era uno de los tres exploradores que han participado en la recogida de datos.

---

#### RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recogida de datos se realizó a través de la historia clínica electrónica proporcionada por el Hospital (IMDH, INDRA y Casiopea) y del programa PriscaNET (Siemens medical Solutions). En la historia clínica siempre queda asociado los datos del recién nacido lo que permite conocer la evolución postnatal de cualquier recién nacido en el Hospital. Para aquellos recién nacidos en otro centro se ha realizado seguimiento a través de sistema HORUS proporcionado por el SERMAS o llamada telefónica. Aquellos recién nacidos de los

que no se dispone de control postnatal se procede a excluir del estudio. Se generó una base de datos en Microsoft EXCEL.

Para el estudio estadístico se ha solicitado la colaboración del servicio de estadística y epidemiología del hospital, realizando asesoramiento y análisis estadístico de los datos.

El paquete estadístico empleado para el estudio de los datos fue Stata 12, SPSS 17.1 y Epidat3.1. Se consideró que existe significación estadística cuando la  $p$  es inferior a 0.05, considerando siempre los intervalos de confianza del 95%

- Análisis descriptivo de las variables

Las variables cuantitativas fueron descritas mediante la media y la desviación estándar, o mediante la mediana y el rango intercuartil. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes.

- Análisis de dependencia de variables

Se evaluó la posible relación entre el ángulo cardíaco y determinadas características de los pacientes. La relación con las características de tipo cuantitativo se estudió a través del coeficiente de correlación de Pearson. Para evaluar la relación con las variables de tipo cualitativo se realizaron comparaciones del ángulo cardíaco en función de los grupos definidos por cada variable. Las comparaciones de dos grupos se realizaron mediante la prueba de la  $t$  de Student, mientras que las comparaciones de tres o más grupos se realizaron mediante la prueba de la  $F$  de Fisher del análisis de la varianza.

- Análisis de una prueba diagnóstica:

Se evaluó la capacidad del ángulo cardíaco como factor pronóstico de anomalías cromosómicas y cardíacas. Para ello se utilizaron curvas ROC en las que se tomó como predictor el valor absoluto del  $Z$  score del ángulo cardíaco. El objetivo de este análisis fue obtener el número de desviaciones estándar que podrían definir un rango de valores para el ángulo cardíaco. Los pacientes fueron clasificados en función de si su ángulo cardíaco se encontraba o no dentro del rango establecido. A parte de estos rangos obtenidos mediante el uso de curvas ROC, se analizaron los rangos delimitados en base al criterio de

2 desviaciones estándar. Para cada uno de los rangos contemplados se obtuvo la tabla de contingencia correspondiente y a partir de ella los valores de sensibilidad, especificidad, así como las razones de probabilidad negativa y positiva. Para todos estos índices se calcularon además sus intervalos de confianza al 95%.

## RESULTADOS

## UNIVERSO DEL ESTUDIO

La población estudiada en la unidad de diagnóstico prenatal sometida a la realización de la ecografía del primer trimestre en el periodo de estudio (noviembre de 2012 a enero de 2016) es de 7233 gestantes, de ellas se excluyen 199 gestaciones múltiples, 3870 gestaciones únicas en las que no se ha realizado la medición del eje cardiaco durante la exploración ecográfica en el primer trimestre, obteniendo una población de 3363 gestaciones únicas. Finalmente, se excluyen 371 gestantes en las que no se ha podido realizar un control postnatal adecuado quedando reducida la muestra a 2992 gestaciones únicas en las que se midió de forma satisfactorio el eje cardiaco en el primer trimestre y disponemos de un seguimiento postnatal adecuado. Figura 12.

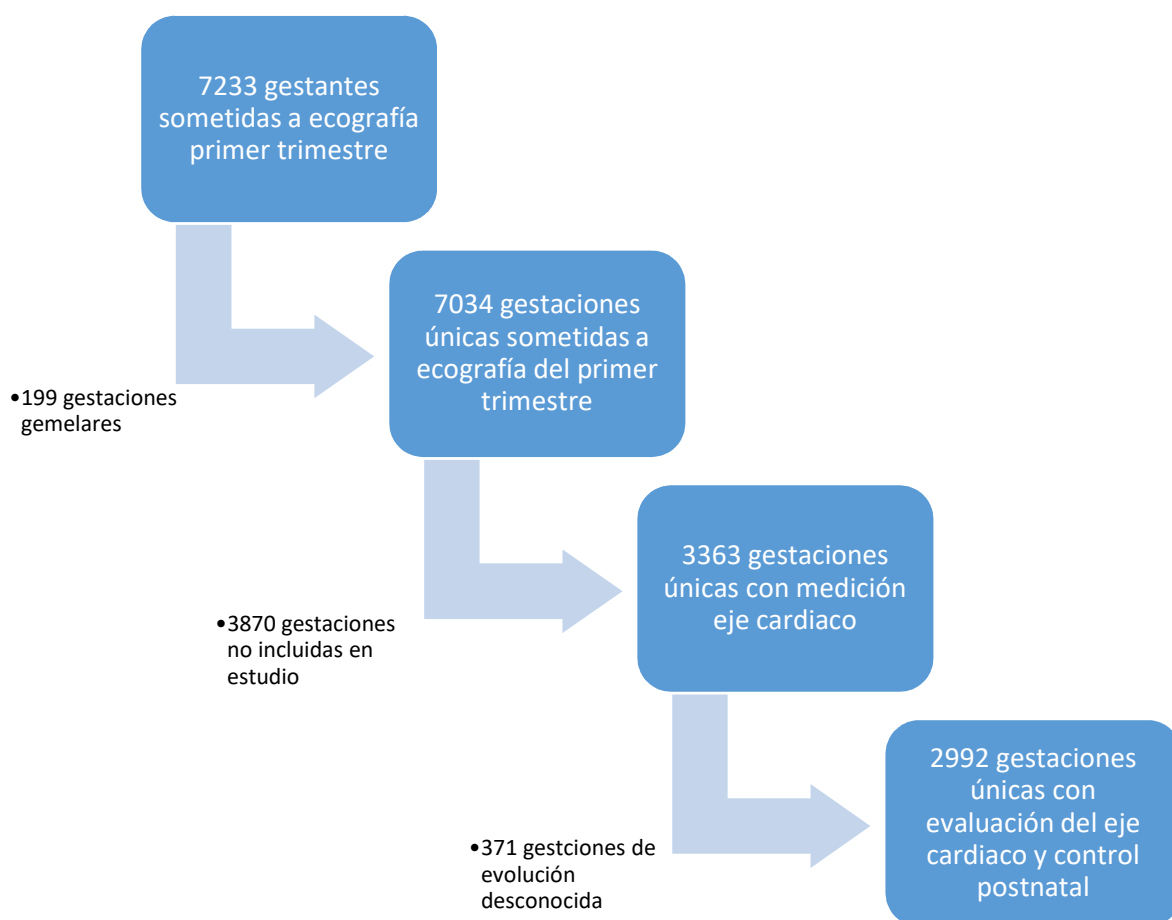


Figura 12: Diagrama de flujo de la muestra estudiada.

La tasa de gestaciones obtenidas mediante TRA es de 2.8%. La tasa global de gestaciones gemelares es del 2.75%, de ellos en gestaciones sin TRA es del 1.1%, mientras que en gestaciones obtenidas por FIV es del 23%.

Las características de la población figuran en la siguiente tabla. Tabla 10.

CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN N=2992	
EDAD	Media: 33.4 años. Rango: 16.6 – 50.62
PESO	Media: 62.54 Kg. Rango 40 – 125
FUMADORA	
NO	2731 (91.3%)
NC	6 (0.2%)
SI	254 (8.5%)
RAZA	
ASIATICA	162 (5.4%)
BLANCA	2707 (90.5%)
NEGRA	29 (1%)
No Clasificable	94 (3.1%)
TECNICA REPRODUCCIÓN	
NO	2775 (92.7%)
No registrado	15 (0.5%)
SI	202 (6.8%)
DIABETES MELLITUS	
NO	2861 (99%)
NC	9 (0.3%)
SI	22 (0.7%)

Tabla 10: Características de la población estudiada. NC: No consta.



---

RESULTADOS DE LA ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE

---

La edad gestacional media en la que se realizó la ecografía es de 12+6 semanas de gestación (LCC 65 mm) con un rango entre 11 y 14+1 semanas de gestación (42 y 84 mm).

Figura 13

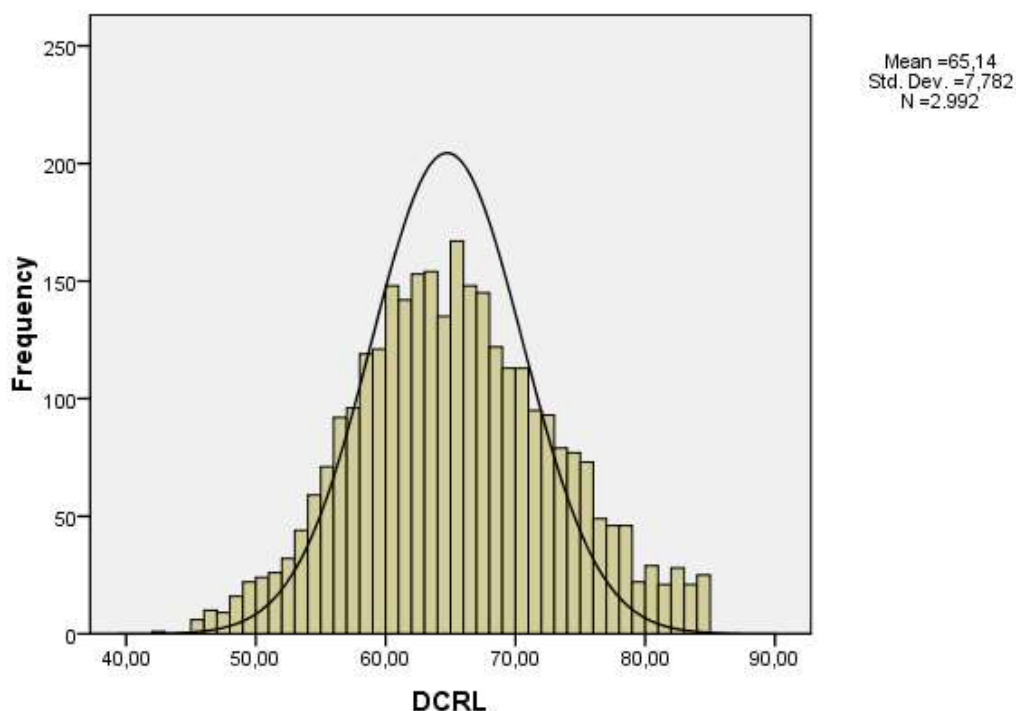


Figura 13: Edad gestacional en el momento de la exploración ecográfica.

---

MARCADORES ECOGRÁFICOS

---

En relación a la Translucencia nuchal (TN), la media es de 1.68 mm (rango 0.7-8.9 mm). El percentil 95 se sitúa en 2.5 mm y el percentil 99 en 3.7 mm. En nuestra serie encontramos que únicamente el 3.5% de los fetos euploides presentan una TN > p95 (Borrell y cols (118)) frente al 59% de los fetos afectados de trisomía 21, 62.5% de los fetos afectados de trisomía 18 y el 75% de la trisomía 13. Figura 14 y 15. Tabla 11.

Existe un caso de IRC elevado con TN 3.4 y DV reverso que asoció una cardiopatía compleja que rechazó estudio citogenético durante la gestación y el embarazo terminó en un aborto tardío, sin que se pudiese descartar una trisomía en los restos abortivos.

	MEDIA DE TN $p < 0.05$	TN $> p95$ (2.5 mm)
EUPLOIDES	1,66	3.5% (104/2944)
T13	4	75% (3/4)
T18	3,89	62.5% (5/8)
T21	3,37	59% (13/22)

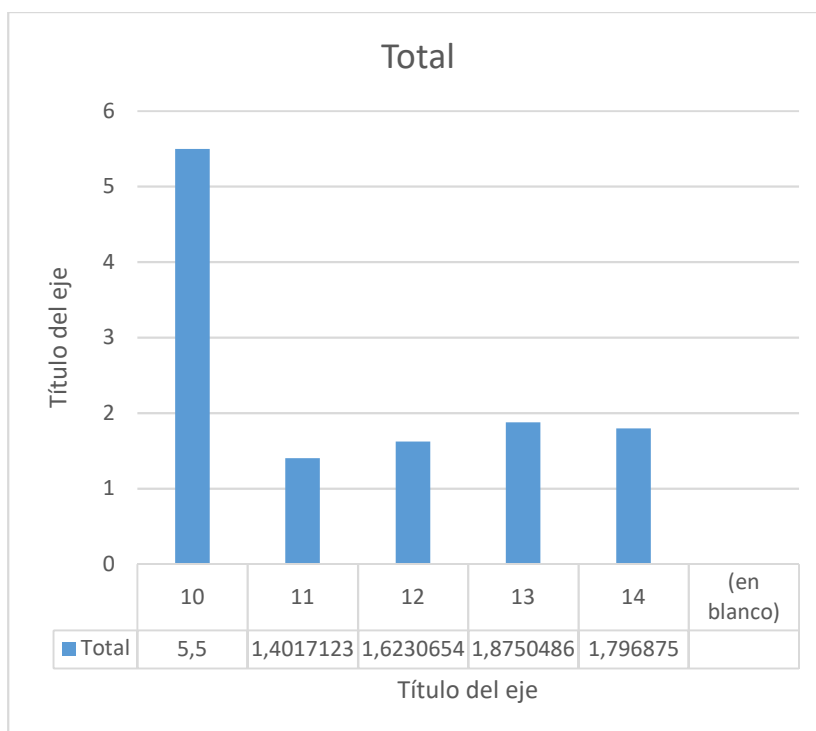
Tabla 11: Resultados de Translucencia Nucal.  $P < 0.05$ 

Figura 14: Translucencia Nucal según edad gestacional.

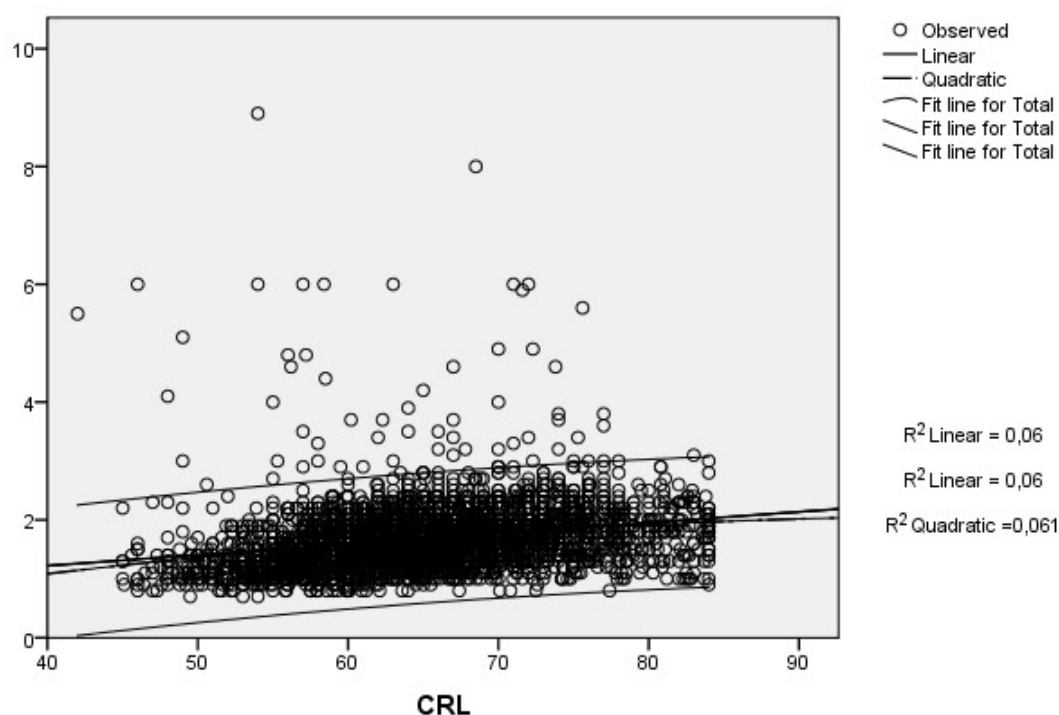


Figura 15: TN y su relación con la edad gestacional

El Hueso nasal se encontraba ausente o no se pudo valorar adecuadamente en el 0.6 % de los casos, siendo positivo en el 92.4%. Los resultados en relación a cariotipo fetal se exponen en la Tabla 12.

HUESO NASAL	Normal	T21	T13	T18	Aneuploidias	TOTAL
Negativo	8 (0.2%)	5 (22%)	----	3 (37.5%)	8 (23.5%)	0.5%
No explorado	202 (6.86%)	-----	1 (25%)	----	1 (2.9%)	6.9%
No visto	3 (0.1%)	----	----	1 (12.5%)	1 (2.9%)	0.1%
Positivo	2731 (92.7%)	17 (77.27%)	3 (75%)	4 (50%)	24 (70.5%)	92.4%
Total	2944	22 (0.7%)	4(0.13%)	8(0.27%)	34(1.14%)	

Tabla 12: Resultados del estudio del Hueso Nasal en la población estudiada.

En relación al Ductus venoso, se encontró un flujo ausente en la onda a en el 0.6% y se observó un flujo telediastólico reverso en el 1.8%. Los resultados en relación al cariotipo fetal se exponen en la Tabla 13.

DUCTUS VENOSO	Normal	T21	T13	T18	Aneuploidias	TOTAL
Ausente	14 (0.47%)	2 (9.09)	-----	1 (12.5%)	3 (8.8%)	0.6%
No explorado	221 (7.5%)	-----	-----	----	----	7.5%
Normal	2665 (90.5%)	14 (63.6%)	4 (100%)	3 (37.5%)	21 (61.7%)	90.1%
Revertido	44 (1.49%)	6 (27.27%)	-----	4 (50%)	10 (29.4%)	1.8%
Total	2944	22 (0.7%)	4(0.13%)	8(0.27%)	34(1.14%)	

Tabla 13: Resultados del estudio de la onda de velocimetría de flujo del Ductus venoso en la población estudiada.

## RESULTADOS DEL CRIBADO COMBINADO

Los resultados del cribado combinado de síndrome de Down en nuestra población se muestran en la Figura 16 y en la Tabla 14 y 15.

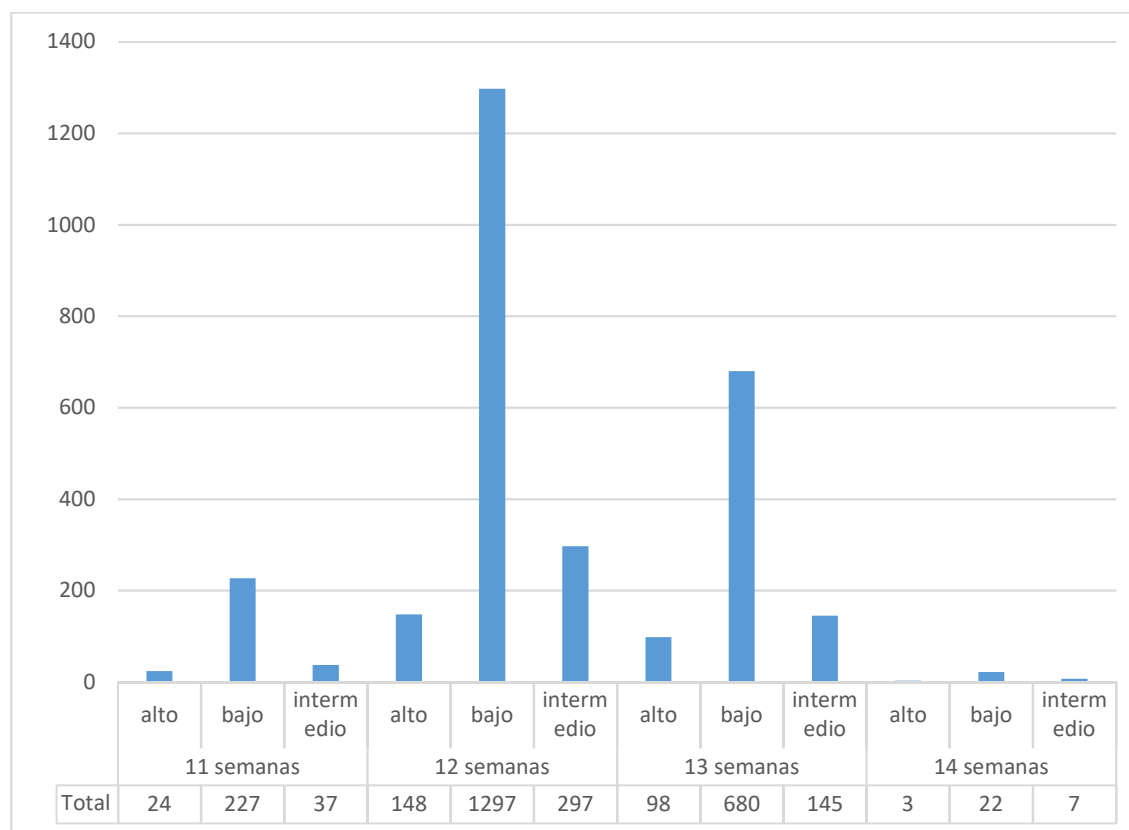


Figura 16: Resultados del cribado combinado

Si analizamos los resultados globalmente para trisomía 13, 18 y 21, la sensibilidad es del 97.06%, especificidad del 91.87% con un VPP del 12.09%. Tabla 14. Únicamente se obtuvo un resultado Falso negativo, se trata de una Trisomía 18, que presentó en la ecografía del primer trimestre una TN de 1.8mm, un índice de riesgo para Trisomía 18 de 25529 y un Índice de riesgo para trisomía 21 de 637. En la exploración ecográfica de la semana 20 se detectó un feto polimalformado que presentó un riñón en herradura, micrognatia y fisura palatina sin sospecha de cardiopatía, con exploración cardiaca normal.

La sensibilidad del test combinado aplicando un punto de corte de 1/250 para trisomía 21 es de 100%, con una especificidad del 92.24%, VPP 8.8%. Tabla 15.

Los verdadero positivos fueron:

- 4 trisomías 13,
- 7 trisomías 18
- 22 trisomías 21.

La tasa de Falsos Positivos del test combinado (Positivos – Verdaderos positivos) es de 8,04%.

	VALOR (%)	IC 95%
<b>SENSIBILIDAD</b>	97.06	89.91 – 100
<b>ESPECIFICIDAD</b>	91.87	90.87 – 92.87
<b>VPP</b>	12.09	8.04 – 16.14
<b>VPN</b>	99.96	99.87 – 100
<b>PREVALENCIA</b>	1.14	0.74 – 1.54
<b>LHR+</b>	11.94	10.43 – 13.66
<b>LHR-</b>	0.03	0 - 0.22

Tabla 14: Resultados del IR Combinado para cribado de trisomía 13, 18 y 21.

	VALOR	IC 95%
SENSIBILIDAD %	100	97.73 – 100
ESPECIFICIDAD %	92.24	91.26 – 93.23
VPP %	8.8	5.09 – 12.51
VPN %	100	99.88 – 100
PREVALENCIA %	1.14	0.42 – 1.07
LHR+ %	11.94	11.38 – 14.61
LHR- %	-----	-----

Tabla 15: Resultados del IR Combinado para trisomía 21.

La tasa de interrupción voluntaria de la gestación en el caso de trisomía 13, 18 o 21 fue del 100%.

Se consideran fetos no portadores de cromosomopatías aquellos que al nacimiento no presentan signos ni estigmas que hagan sospechar que sean portadores de alguna anomalía cromosómica. Existe un caso de IRC elevado con TN 3.4 y DV reverso que asoció una cardiopatía compleja que rechazó estudio citogenético durante la gestación y el embarazo terminó en un aborto tardío, sin que se pudiese descartar una trisomía en los restos abortivos.

Los resultados globales en la detección de cromosomopatías mediante estudio cariotipo en la población estudiada se muestran en la siguiente tabla: Tabla 16

CROMOSOMOPATÍAS	Frecuencia	Porcentaje
Del 6P11	2	0,05
DUP 15	1	0,05
INV 13	1	0,05
INV 17	1	0,05
Mosaico confinado a placenta	2	0,1
Normal	2946	98,4
Trisomía 13	4	0,1
Trisomía 18	8	0,3
Trisomía 21	22	0,7
Trisomía 9	1	0,05
Translocación 8	1	0,05
Traslocación 13-14	2	0,1
Triple X	1	0,05
Total	2992	100,0

Tabla 16: Resultados globales de cromosomopatías en la población estudiada.

#### EJE CARDIACO EN EL PRIMER TRIMESTRE

Los resultados de la medición del eje cardiaco en el primer trimestre de la gestación se muestran en la siguiente tabla. Tabla 17

Media	Desv. Standard	Mediana	Rango	Percentil 1	Percentil 5	Percentil 90	Percentil 99
48.3 °	8.7°	47	9°- 90°	31°	36°	64°	72

Tabla 17: Resultados de eje cardiaco en primer trimestre.

La relación del eje cardíaco y la edad gestacional se muestra en la Figura 17. Los datos obtenidos en la semana 10+6 y 11 corresponden a un escaso número de pacientes sanos, por lo que no son valorables.

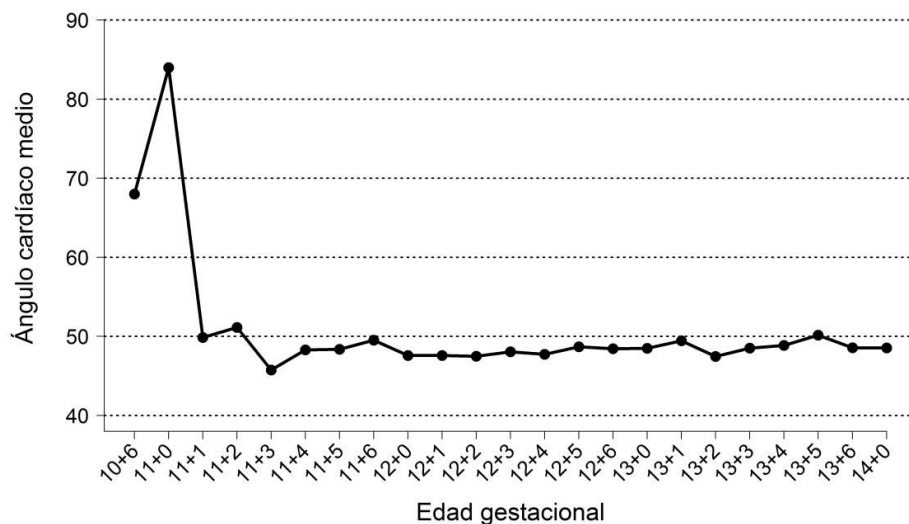


Figura 17 :Relación eje cardíaco y edad gestación.

Al analizar la relación entre el eje cardíaco y la edad gestacional empleando la longitud cráneo caudal, el coeficiente de correlación de Pearson es prácticamente cero, lo que indica que no existe relación entre ambas variables, siendo variables independientes la una de la otra. Figura 18

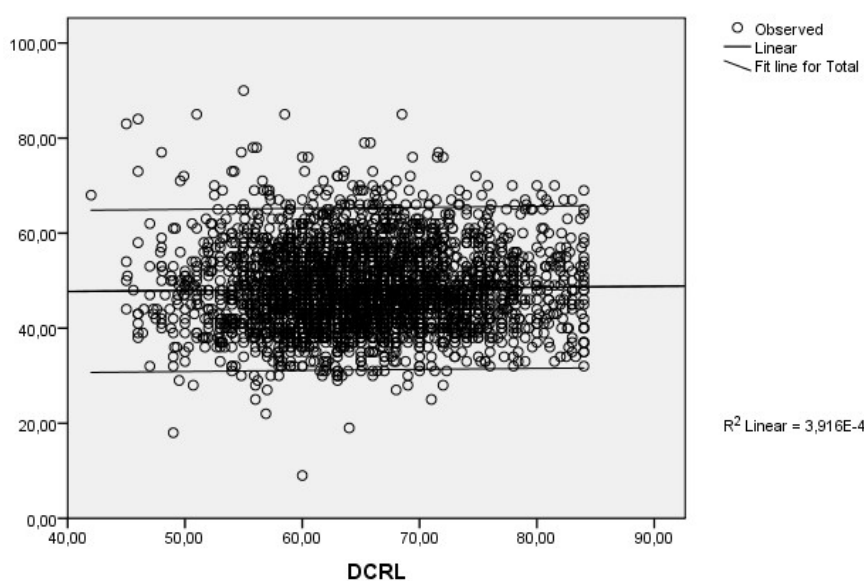


Figura 18 : Eje cardíaco y longitud cráneo caudal. Correlación Pearson



## RELACIÓN DEL EJE CARDIACO Y OTRAS VARIABLES EMPLEADAS EN EL PRIMER TRIMESTRE

Se realiza un análisis mediante la prueba del análisis de la varianza ANOVA, entre el eje cardiaco y el Ductus venoso, Hueso Nasal, la raza y la realización de una técnica de reproducción para evaluar la asociación del eje cardiaco con el resto de variables. En todos los casos encontramos que el eje es independiente al resto de variables. Figura 19. Tabla 18.

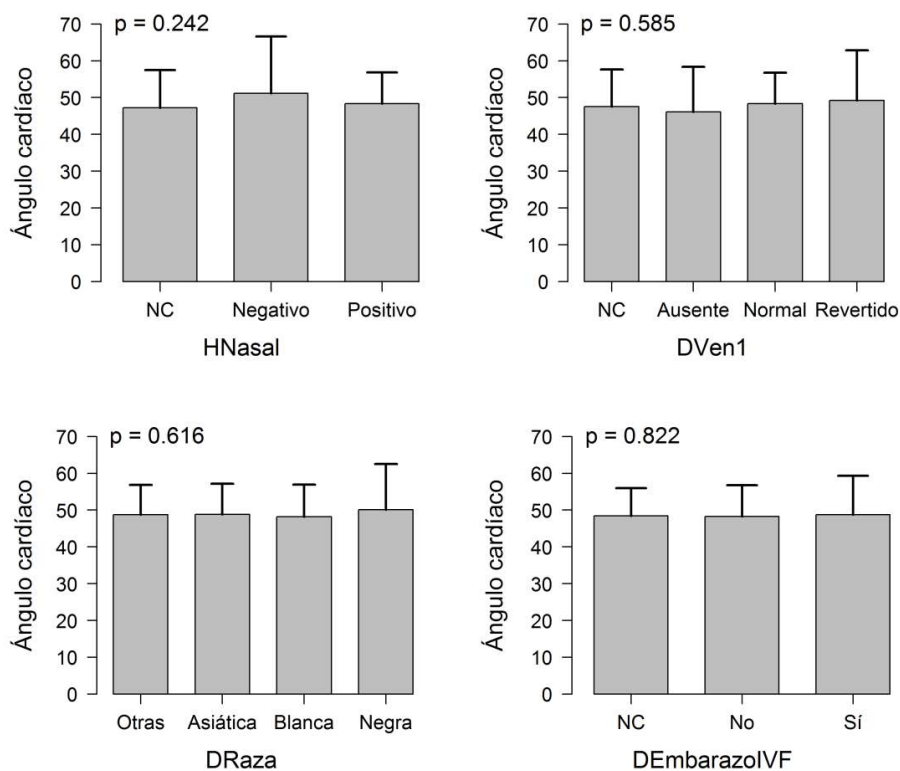


Figura 19: Relación del eje cardiaco y H Nasal, D Venoso, Raza y Técnica de reproducción.

Debemos valorar si el eje cardiaco es independiente de la Diabetes, en no diabéticos la media y la DS del ángulo son  $49,0 \pm 12,0$ . Mientras que en fetos de madres con diabetes la media y DS son  $48,2 \pm 8,2$ . Si hacemos una comparación de los ejes medios en diabéticos y no diabéticos mediante la prueba de la t de Student obtenemos una p de 0.755. Por lo tanto, el ángulo es independiente de la diabetes mellitus. Tabla 18

Variable	Media $\pm$ DS	Valor p
<b>Hueso Nasal</b>		0.242
Desconocido	47.2 $\pm$ 10.2	
Negativo	51.2 $\pm$ 15.5	
Positivo	48.3 $\pm$ 8.5	
<b>Ductus Venoso</b>		0.585
Desconocido	47.6 $\pm$ 10.0	
Ausente	46.1 $\pm$ 12.3	
Normal	48.3 $\pm$ 8.3	
Revertido	49.2 $\pm$ 13.2	
<b>Raza</b>		0.616
Otras	48.8 $\pm$ 8.1	
Asiática	48.8 $\pm$ 8.4	
Blanca	48.2 $\pm$ 8.7	
Negra	50.1 $\pm$ 12.4	
<b>Técnica de reproducción</b>		0.822
No	48.4 $\pm$ 7.6	
Desconocido	48.2 $\pm$ 8.5	
Sí	48.7 $\pm$ 10.6	
<b>Diabetes Mellitus</b>		0.755
No	49 <sup>o</sup> $\pm$ 12 <sup>o</sup>	
Si	48.2 <sup>o</sup> $\pm$ 12 <sup>o</sup>	

Tabla 18: Relación del eje cardiaco y H Nasal, Ductus Venoso, TRA y Raza. Test de ANOVA y t Student.

## EJE CARDIACO Y CROMOSOMOPATÍAS

Se evalúa el eje cardiaco como predictor de cromosomopatías, consideramos el eje cardiaco alterado cuando se encuentre por encima de  $\pm 2$  desviaciones estándar. Para ello se realizan las curvas ROC y evaluamos la capacidad predictiva del eje cardiaco para la detección de trisomía 13, 18 y 21 de forma combinada y de forma independiente para cada una de las aneuploidias.

El eje cardiaco únicamente presenta una capacidad predictiva aceptable para trisomía 13, obteniendo un área bajo la curva de 0.72. Figura 20.

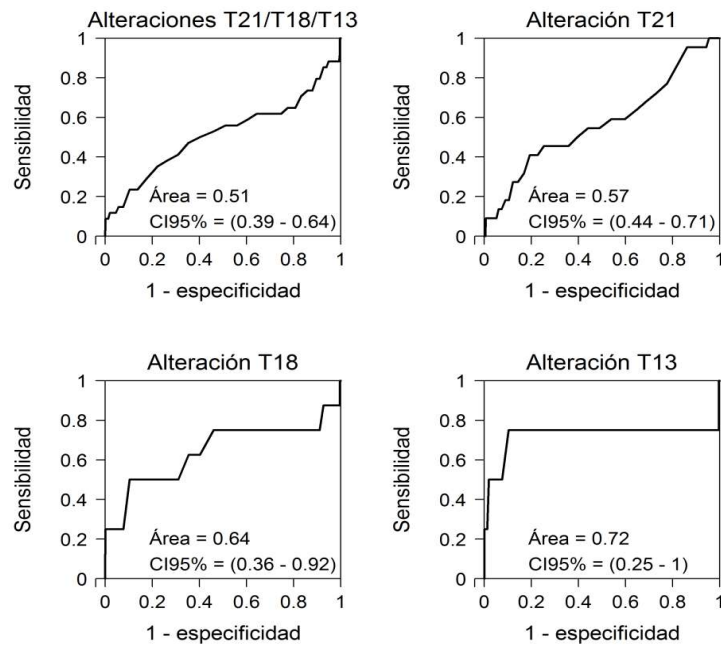


Figura 20: Curvas ROC para valorar el eje cardiaco como predictor de cromosomopatías

Los resultados de sensibilidad y especificidad del eje cardiaco para el cribado de cromosomopatías, considerando positivo si este se encuentra por encima o debajo de dos desviaciones estándar se muestran a continuación para la población general y para aquellas gestantes que presentan un riesgo combinado elevado superior a 1/250. Tabla 19 y 20.

Alteración	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
<b>T21, T18 o T13</b>						
	20.59% (5.53-36.65)	95.81% (95.07-96.55)	4.91% (2.48-9.72)	0.83% (0.7-0.98)	5.34% (1.11-9.58)	98.87% (98.42-99.31)
<b>T21</b>						
	9.09 % (0-23.36)	95.66% (94.91-96.41)	2.09 (0.55-7.93)	0.95 (0.83-1.08)	1.53% (0.0-4.01)	99.3% (98.98-99.62)
<b>T18</b>						
	37.5% (0-77.3)	95.71% (94.97- 96.45)	8.7 (3.52-21.73)	0.65 (0.38-1.12)	2.29% (0.0-5.23)	99.83% (99.65-100)
<b>T13</b>						
	50% (0-100)	96% (94.94-96.43)	11.58% (4.28-31.31)	0.52% (0.2-1.39)	1.53% (0.0-4.01)	99.93% (99.82-100)

Tabla 19: Resultados del eje cardiaco  $\pm 2$  DS para e cribado de cromosomopatías. Intervalo de confianza del 95%

Alteración	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
<b>T21, T18 o T13</b>						
	21.88% (5.99-37.76)	95.88 % (93.18-98.59)	5.32% (2.18-12.98)	0.81% (0.68-0.98)	41.18% (14.84-67.51)	90.31% (86.51-94.11)
<b>T21</b>						
	9.09% (0-23.38)	94.07% (90.96-97.18)	1.53% (0.37-6.28)	0.97% (0.84-1.11)	11.76% (0.0-30.02)	92.25% (88.79-95.7)
<b>T18</b>						
	50.00% (1.66-98.34)	94.80% (91.96-97.64)	9.61% (3.72-24.81)	0.53% (0.24-1.17)	17.65% (0.0-38.71)	98.84% (97.34-100)
<b>T13</b>						
	50% (0-100)	94.46% (91.56-97.37)	9.03% (3.02-27.04)	0.53% (0.2-1.41)	11.76% (0.0-30.02)	99.22% (97.96-100)

Tabla 20: Resultados del eje cardiaco  $\pm 2$  DS para e cribado de cromosomopatías en población con IRC T21  $> 1/250$  ó IRC T18  $> 1/250$ . Intervalo de confianza 95%

Se plantea combinar el eje cardiaco con la ausencia de hueso nasal o flujo reverso en el ductus venoso, para ello se emplea un modelo de regresión logística que nos dará una probabilidad de alteración en función de los valores que presenten el ángulo cardiaco, el Hueso nasal y el Ductus venoso. En la Tabla 21 se muestran los cuatro modelos estimados, uno para cada una de las alteraciones estudiadas, mostrando para cada modelo el área bajo la curva ROC generada para el modelo. En el caso de la Trisomía 13 no es posible estimar modelo alguno debido a los pocos casos, encontrando una capacidad de discriminación aceptable para trisomía 21 y buena para trisomía 18. Hay que destacar que el eje cardiaco nunca presenta un coeficiente significativo por lo que este no juega ningún papel significativo mejorando los resultados obtenidos por las otras dos variables en ninguno de los modelos, de tal manera que, si eliminamos de estos modelos el ángulo y

únicamente tenemos en cuenta las otras dos variables las áreas bajo la curva que obtenemos son 0.741, 0.740 y 0.850. Tabla 21 y 22.

Alteración	Predictor	Coef.	p	ABC
<b>T21 o T18 o T13</b>	Angulo (fuera)	0.925	0.126	0.747
	H. nasal (positivo)	-4.479	<0.001	
	Reverso DV (ausente)	1.861	0.071	
	Reverso DV (revertido)	3.426	<0.001	
<b>T21</b>	Angulo (fuera)	-0.568	0.571	0.749
	H. nasal (positivo)	-3.946	<0.001	
	Reverso DV (ausente)	1.774	0.099	
	Reverso DV (revertido)	3.056	<0.001	
<b>T18</b>	Angulo (fuera)	1.826	0.058	0.846
	H. nasal (positivo)	-4.059	0.001	
	Reverso DV (ausente)	2.040	0.215	
	Reverso DV (revertido)	4.296	<0.001	

Tabla 21: Área bajo la curva ROC para cada modelo de predicción en población general

Alteración	Predictor	Coef.	p	ABC
<b>T21 o T18 o T13</b>	Angulo (fuera)	0.822	0.323	0.753
	H. nasal (positivo)	-2.903	<0.001	
	Reverso DV (ausente)	1.004	0.375	
	Reverso DV (revertido)	3.320	<0.001	
<b>T21</b>	Angulo (fuera)	-1.018	0.330	0.727
	H. nasal (positivo)	-2.282	0.007	
	Reverso DV (ausente)	1.108	0.332	
	Reverso DV (revertido)	2.462	<0.001	
<b>T18</b>	Angulo (fuera)	1.861	0.105	0.900
	H. nasal (positivo)	-2.723	0.047	
	Reverso DV (ausente)	1.845	0.287	
	Reverso DV (revertido)	4.322	0.001	

Tabla 22: Área bajo la curva ROC para cada modelo de predicción en población IRC >1/250

Se plantea la posibilidad de emplear un punto de corte del eje cardíaco diferente que mejore la capacidad de detección, para ello se calcula los Z scores del eje cardíaco de cada paciente ( $\text{Valor del eje cardíaco} - \text{media del eje cardíaco} / \text{Desv. estándar}$ ), de esta manera, cada Z score indica a cuantas desviaciones estándar de la media se encuentra el eje cardíaco. Posteriormente construimos las curvas ROC y obtenemos que el mejor valor predictivo para trisomía 21 es de 0.8 desviaciones estándar y de 1.2 para trisomía 13 y 18.

Figura 21

Para nuestra población establecemos  $\pm 1$  desviación estándar (39.6 – 56.9), que redondeado serían ángulos inferiores a  $40^\circ$  y superiores a  $57^\circ$ . De este modo únicamente encontramos una capacidad predictiva aceptable para trisomía 18 y buena para trisomía 13.

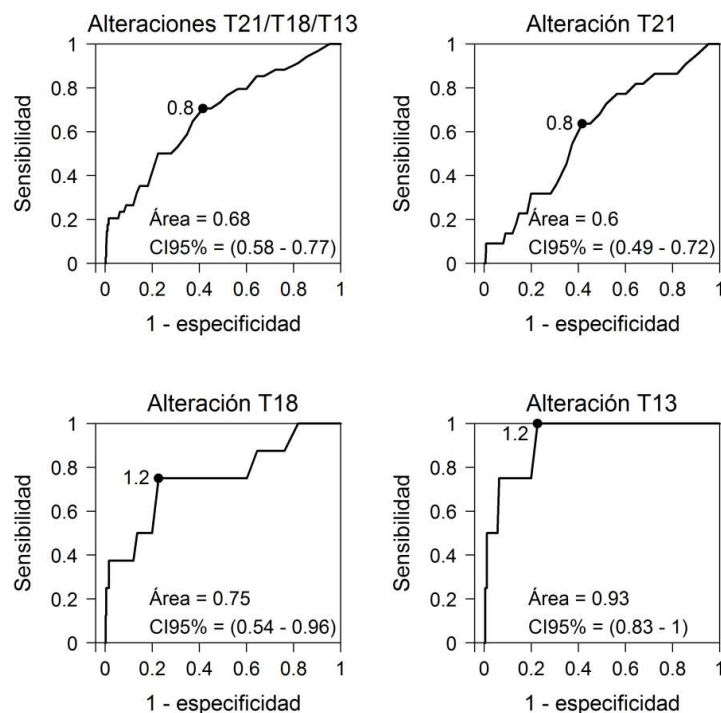


Figura 21: Tablas ROC con Z score del eje cardíaco para el cribado de cromosomopatías.

Los resultados de Sensibilidad, especificidad, LHR+ y LHR- para el cribado de cromosomopatías, empleando el eje cardíaco inferior a  $40^\circ$  o superior a  $57^\circ$  se exponen a continuación. Tabla 23 y 24.

Alteración	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
<b>T21, T18 o T13</b>						
	50% (31.72-62.28)	72.01% (70.37-73.64)	1.79% (1.27-2.51)	0.69% (0.5-0.97)	2.01% (1.01-3.02)	99.21% (98.81-99.61)
<b>T21</b>						
	31.82% (10.08-53.55)	71.78% (70.15-73.42)	1.13% (0.61-2.08)	0.95% (0.71-1.26)	0.83% (0.16-1.5)	99.3% (98.93-99.68)
<b>T18</b>						
	75% (38.74-100)	71.88% (70.25-73.51)	2.67% (1.78-4)	0.35% (0.1-1.16)	0.71% (0.08-1.34)	99.91% (99.75-100)
<b>T13</b>						
	100% (87.5-100)	72% (70.22-73.48)	3.55% (3.36-3.76)	----	0.47% (0.0-1)	100% (98.99-100)

Tabla 23: Capacidad de detección de cromosomopatías para un eje cardíaco &lt;40° o &gt;57°. Intervalo de confianza 95%

Alteración	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
<b>T21, T18 o T13</b>						
	50% (31.11-68.89)	70.78% (64.86-76.71)	1.71% (1.15-2.55)	0.71% (0.49-1.01)	18.39% (9.68-27.11)	91.49% (87.23-95.74)
<b>T21</b>						
	31.82% (10.08-53.55)	68.38% (62.45-74.31)	1.01% (0.53-1.9)	1.00% (0.74-1.34)	8.05% (1.76-14.34)	92.02% (87.88-96.16)
<b>T18</b>						
	71.43% (30.8-100)	46.67% (27.15-66.19)	1.34% (0.75-2.38)	0.61% (0.18-2.1)	5.75% (0.28-11.21)	99.47% (98.16-100)
<b>T13</b>						
	100% (99.73-100)	48% (29.92-67.05)	1.94% (1.39-2.7)	NC*	4.6% (0.0-9.57)	100% (99.73-100)

Tabla 24: Capacidad de detección de cromosomopatías para un eje cardíaco &gt;40° ó &gt;57° en población con IRC T21 o T18 de 1/250



---

CRIBADO DE CARDIOPATÍAS

---

---

PREVALENCIA DE CARDIOPATÍAS Y RESULTADOS DEL CRIBADO POBLACIONAL

---

La tasa de cardiopatías en la presente serie es de 1.7% (51 /2992), de ellas consideramos cardiopatías mayores a la Atresia pulmonar, Agenesia de DV con drenaje extra hepático, Cardiopatías complejas no clasificable prenatalmente, Canal Atrio ventricular (AV), Pentalogía de Cantrell, Doble salida del VD (DSVD), Tetralogía de Fallot, Síndrome de Heteroataxia y el Truncus arterioso, que suponen 17 casos: 0.56%. De ellas se detectaron prenatalmente 16/17 casos, detectando únicamente 1 caso de Tetralogía de Fallot de forma postnatal que no se pudo detectar de forma prenatal. Tabla 25

Todas las cardiopatías mayores interrumpieron la gestación y requirieron de confirmación diagnóstica de un cardiólogo pediátrico previa a la interrumpieron de la misma, salvo un caso que finalizó en aborto espontáneo y no presentó valoración pediátrica.

Se consideran cardiopatías menores a Arco aórtico derecho, Agenesia de DV intra hepático, Arteria subclavia aberrante, CIV y Persistencia de Vena cava superior izquierda. De ellas se detectaron 34 casos: 1.13%.

En 3/18 casos de ARSA no se confirmó postnatalmente y 1/18 presentó una CIV asociada detectada prenatalmente. Ninguno de los ARSA se asoció a cromosomopatías.

En 1/5 casos de agenesia de ductus venoso intra hepático, se asoció a un foramen oval permeable que se resolvió de forma espontánea, los 4/5 casos restantes no presentaron otras anomalías detectadas al nacimiento mediante el cribado neonatal rutinario realizado por el neonatólogo.

La distribución de cardiopatías detectadas pre y postnatalmente se muestra en la siguiente Figura. Figura 22. Tabla 26

	Prevalencia	Tasa de detección	Falsos Negativos	Tasa ILE
Cardiopatías	0.56%	94.11 %	5.88%	100 %
mayores	0.30% (euploides)			

Tabla 25: Resultados del cribado de cardiopatías congénitas en nuestra población

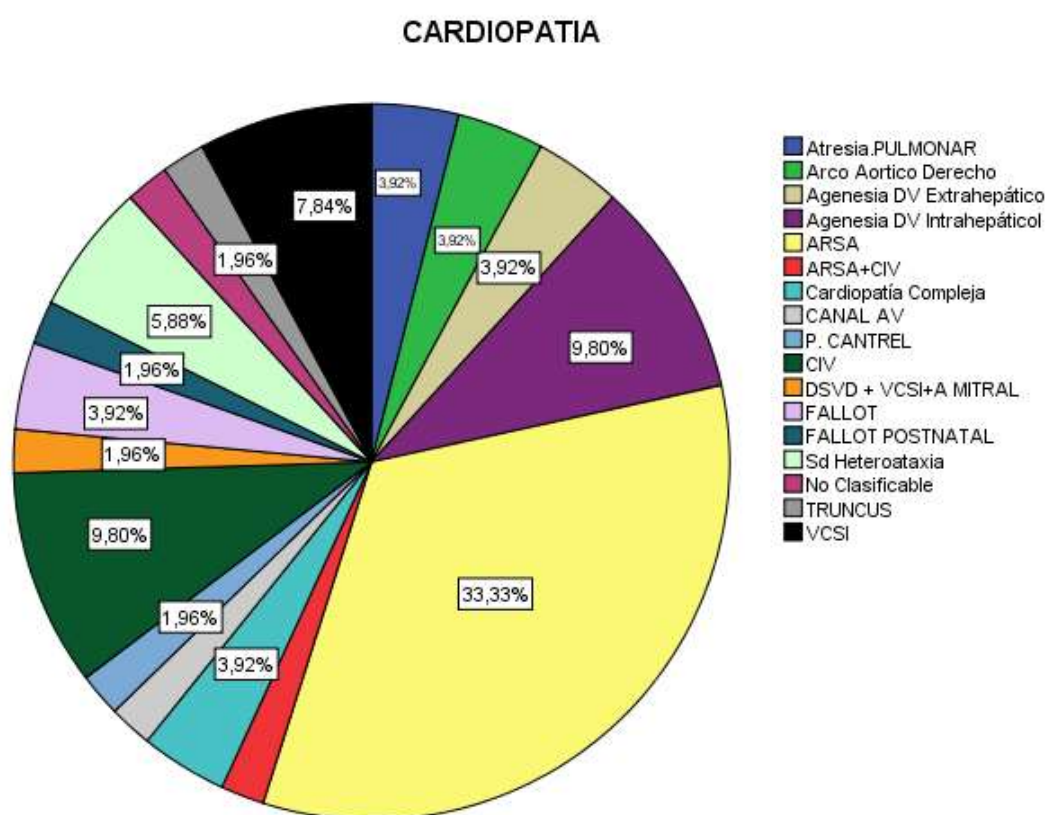


Figura 22: Distribución de cardiopatías en nuestra población.

CARDIOPATIAS	Número	Frecuencia
ATRESIA.PULMONAR	2	0,1
ARCO AORTICO DERECHO	2	0,1
AGENESIA DV EXTRAHEPATICO	2	0,1
AGENESIA DV INTRAHEPÁTICO	5	0,2
ARSA	17	0,6
ARSA+CIV	1	0,05
C.COMPLEJA	3	0,15
CANAL AV	1	0,05
PENTALOGIA CANTRELL	1	0,05
CIV	5	0,2
DSVD + VCSI+A MITRAL	1	0,05
FALLOT	2	0,1
FALLOT POSTNATAL	1	0,05
HETEROATAXIA	3	0,1
NO	2941	98,3
TRUNCUS	1	0,05
PERSISTENCIA VENA CAVA SUPERIOR IZQ	4	0,1
Total	2992	100,0

Tabla 26: Tabla de frecuencias de Cardiopatías

## EJE CARDIACO Y SU PAPEL EN EL CRIBADO DE CARDIOPATÍAS

Para valorar la detección de cardiopatías empleando el eje cardiaco inicialmente se plantea emplear las desviaciones del eje cardiaco superiores a 2 desviaciones estándar, acorde con los trabajos publicados con anterioridad, para ello se realizan las curvas ROC, obteniendo una baja capacidad predictiva únicamente significativa para cardiopatías mayores. Figura 23.

Los resultados en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN empleando desviaciones superiores a 2DS se muestran en la Tabla 27.

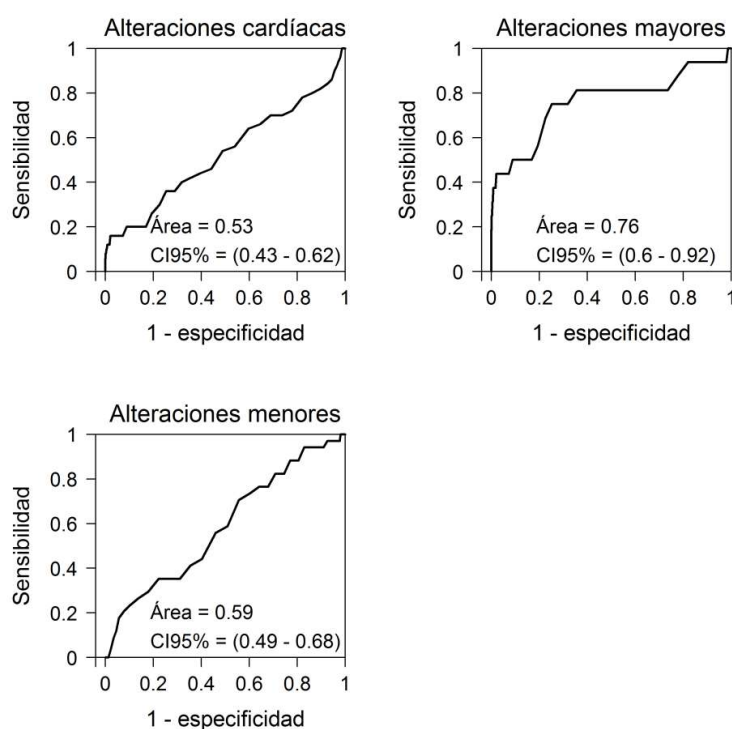


Figura 23: Predicción de cardiopatías mediante eje cardiaco superior a dos desviaciones estándar.

Alteración	Ángulo dentro	Ángulo fuera	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
Todas								
Negativo	2819	123						
Positivo	42	8	16% (4.84- 27.16)	95.92% (95.08- 96.56)	3.83% (1.98- 7.39)	0.88% (0.78- 0.99)	6.11% (1.62- 10.59)	98.53% (98.07- 98.99)
Mayores								
Negativo	2852	124						
Positivo	9	7	43.75% (16.32- 71.18)	95.83% (95.1- 96.57)	10.5% (5.87- 18.79)	0.59% (0.38- 0.9)	5.34% (1.11- 8.58)	99.69% (99.46- 99.41)
Menores								
Negativo	2828	130						
Positivo	33	1	2.94% (0- 10.9)	95.61% (94.85- 96.36)	0.67% (0.1-4.65)	1.02% (0.96- 1.08)	0.76% (0.0- 10.09)	98.85% (98.44- 99.26)

Tabla 27: Resultado de cribado de cardiopatías empleando eje cardiaco  $\pm 2$  desviaciones estándar en población general. Intervalo de confianza 95%.

Se plantea la posibilidad de emplear un punto de corte del eje cardiaco diferente para mejorar la capacidad predictiva, para ello se calcula los Z scores del eje cardiaco de cada paciente ( $\text{Valor del eje cardiaco} - \text{media del eje cardiaco} / \text{Desviación estándar}$ ), de esta manera cada Z score indica a cuantas desviaciones estándar de la media se encuentra el eje cardiaco.

Posteriormente construimos las curvas ROC y obtenemos que el mejor valor predictivo para la detección de cardiopatías es de 1.4 de forma global y de 1.8 para cardiopatías mayores. Establecemos como punto de corte un valor intermedio de  $\pm 1.5$  desviaciones estándar y obtenemos ángulo  $< 35^\circ$  y  $> 61^\circ$ . Figura 24.

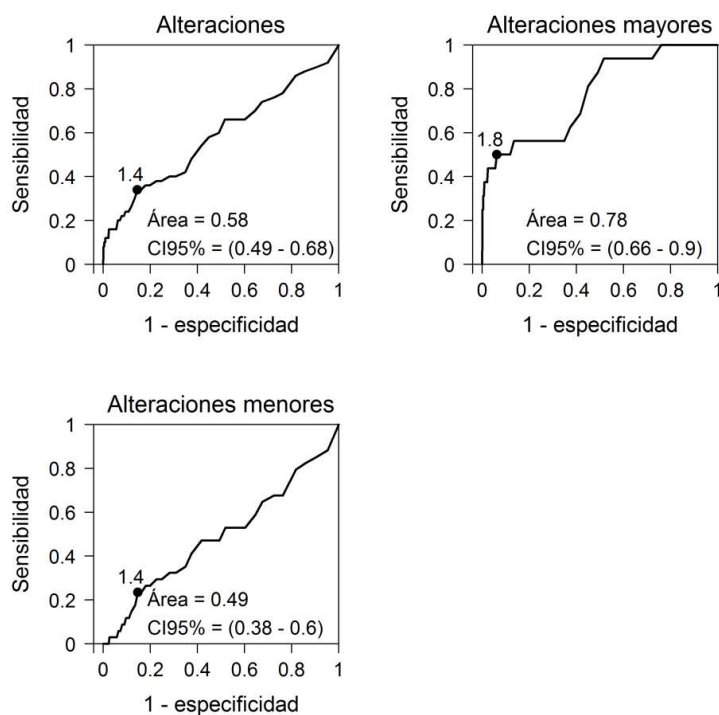


Figura 24: Curvas ROC para determinar punto de corte del ángulo cardiaco para la detección de cardiopatías en población general.

Los resultados en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, se muestran en la Tabla 28.

Alteración	Ángulo dentro	Ángulo fuera	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
Todas								
Negativo	2625	317						
Positivo	38	12	24% (11.16-36.84)	89% (88.09-90.36)	2.23% (1.35-3.69)	0.85% (0.73-1)	3.65% (1.47-5.83)	98.57% (98.10-99.04)
Mayores								
Negativo	2655	321						
Positivo	8	8	50% (22.38-77.62)	89% (88.08-90.35)	4.64% (2.81-7.65)	0.56% (0.34-0.91)	2.43% (0.62-4.25)	99.7% (99.47-99.93)
Menores								
Negativo	2633	325						
Positivo	30	4	11.76% (0-24.07)	89% (87.87-90.16)	1.07% (0.42-2.7)	0.99% (0.88-1.12)	1.22% (0.00-24.1)	98.87% (98.45-99.29)

Tabla 28: Resultados del cribado de cardiopatías en población general empleando eje cardiaco  $\pm 2625$  1.5 DS (< 35 o > 61).

## CRIBADO DE CARDIOPATÍAS EN POBLACIÓN EUPLOIDE

Si excluimos del análisis aquellos fetos portadores de cromosomopatías y empleamos la desviación del eje cardíaco superior a 2 desviaciones estándar como cribado de cardiopatía, obtenemos buena capacidad predictiva para cardiopatías mayores con un área bajo la curva de 0.8 empleando  $\pm 2$  desviaciones. Figura 25.

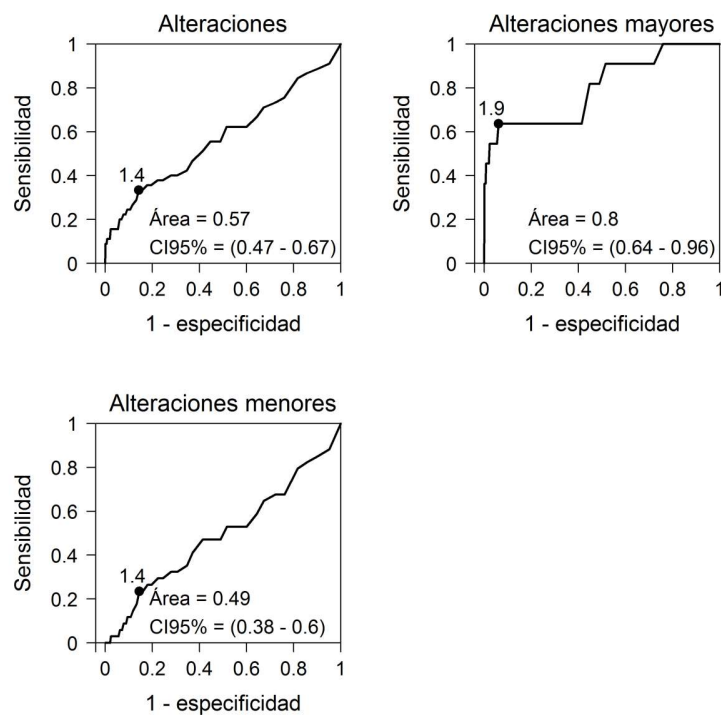


Figura 25: Curvas ROC para determinar cribado de cardiopatías en población Euploide.



Los resultados en cuanto a sensibilidad, especificidad, VPP y VPN se muestra en la tabla 29.

Alteración	Ángulo dentro	Ángulo fuera	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
Todas								
Negativo	2578	103						
Positivo	33	5	13.16% (1.09-25.22)	96.2% (95.41-96.90)	3.42% (1.48-7.92)	0.90% (0.8-1.02)	4.63% (0.20-9.06)	98.7% (98.29-99.18)
Mayores								
Negativo	2608	104						
Positivo	3	4	57.14% (13.34-100)	96.2% (95.42-96.91)	14.9% (7.64-29.08)	0.45% (0.19-1.05)	3.7% (0.0-7.73)	99.89% (99.74-100)
Menores								
Negativo	2581	107						
Positivo	30	1	3.23% (0.0-11.06)	96.1% (95.31-96.81)	0.82% (0.12-5.68)	0.99% (0.94-1.07)	0.93%(0.0-3.2)	98.85% (98.42-99.28)

Tabla 29: Resultados del cribado de cardiopatías en fetos euploides empleando 2 desviaciones estándar.

A continuación, se evalúa el cribado de cardiopatías en población Euploide, empleando desviación del eje cardiaco superior a 1.5 desviaciones estándar acorde a los cálculos realizados anteriormente, (ejes cardiacos inferiores a 35° o superior a 61°). Tabla 30

Alteración	Ángulo dentro	Ángulo fuera	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
<b>Todas</b>								
<b>Negativo</b>	2415	281						
<b>Positivo</b>	30	10	25% (10.33-39.67)	89.58% (88.41-90.75)	2.40% (1.39-4.15)	0.84% (0.7-1)	3.44% (1.17-5.7)	98.7% (98.32-99.23)
<b>Mayores</b>								
<b>Negativo</b>	2442	285						
<b>Positivo</b>	3	6	66.67% (30.31-100)	89.55% (88.38-90.72)	6.38% (3.97-10.26)	0.37% (0.15-0.94)	2.06% (0.26-3.87)	99.88% (99.72-100)
<b>Menores</b>								
<b>Negativo</b>	2418	287						
<b>Positivo</b>	27	4	12.9% (0-26.32)	89.39% (88.21-90.57)	1.22% (0.48-30.5)	0.97% (0.85-1.12)	1.37% (0.0-2.88)	98.9% (98.46-99.33)

Tabla 30: Resultados del cribado de cardiopatías en población Euploide empleando ejes superiores a 61 e inferior a 35. (1.5DS)

Con estos resultados podríamos plantear la desviación del eje cardiaco como factor predictor de cardiopatías mayores, para ello debemos estudiar el papel del eje cardiaco en población considerada de riesgo para cardiopatías congénitas, definida como aquella que presente una TN > 3.5mm, DV reverso o ausente, hijo de madre diabética o presencia de aneuploidias. Hasta el momento los resultados obtenidos para cardiopatías menores son muy pobres, por lo que se eliminan de estudio de ahora en adelante.

## PAPEL DEL DV Y TN &gt;3.5 MM EN EL CRIBADO DE CARDIOPATÍAS

Es preciso analizar los resultados que ofrece tanto la TN como el DV de forma aislada antes de evaluarlo de forma conjunta con el eje cardiaco, por lo que se procede a valorar los resultados de la TN>3.5 mm y DV en el cribado de cardiopatías.

La TN > 3.5 mm presenta una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 14%, 99.02%, 21.21% y 98.55% para cardiopatías mayores y menores que en el caso de cardiopatías mayores asciende al 37,5%, 98.99%, 18.18% y 99.66% respectivamente. Tabla 31

Si analizamos la capacidad predictiva de la TN > 3.5 en población euploides, la sensibilidad, especificidad, VPP y VPP es del 10%, 99.7%, 33.3% y 1.46% para cardiopatías mayores y menores, ascendiendo hasta el 33.3%, 99.31%, 13.64% y 99.78% respectivamente, si nos centramos únicamente en cardiopatías mayores. Tabla 32

Alteración	TN≤3.5	TN>3.5	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
<b>Todas</b>								
<b>Negativo</b>	2916	26						
<b>Positivo</b>	43	7	14% (3.38- 24.62)	99.02% (98.62- 99.41)	14.23% (6.48- 31.23)	0.87% (0.78- 0.97)	21.21% (5.75- 36.68)	98.55% (98.76- 99.47)
<b>Mayores</b>								
<b>Negativo</b>	2949	27						
<b>Positivo</b>	10	6	37.5% (10.65- 64.34)	98.99% (98.59- 99.39)	37.17% (17.81- 77.55)	0.63% (0.43- 0.92)	18.18% (3.51- 32.96)	99.66% (99.44- 99.89)

Tabla 31: Papel de la TN > 3.5 en el cribado de cardiopatías en población general.

Alteración	TN≤3.5	TN>3.5	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
Todas								
Negativo	2688	8						
Positivo	36	4	10% (0-0.55)	99.7% (99.48-99.36)	33.7% (10.58-107.38)	0.9% (0.81-1)	33.33% (2.49-64.17)	1.46% (0.99-1.93)
Mayores								
Negativo	2718	19						
Positivo	6	3	33.3% (0-69.69)	99.31% (98.98-99.64)	48.02% (17.2-134.08)	0.67% (0.42-1.07)	13.64% (0.0-30.25)	99.78% (99.59-99.97)

Tabla 32: Papel de la TN > 3.5 mm en fetos euploides como método de cribado de cardiopatías

Al analizar los resultados del DV en el cribado de cardiopatías, se excluyen del análisis aquellos casos en los que no se ha explorado la onda de velocimetría del DV. Consideramos patológicos DV que presenten flujo reverso o ausente de la onda a.

La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN en el cribado de cardiopatías mayores y menores en población general es de 26.67%, 97.76%, 16.44% y 98.76% respectivamente, que asciende al 64.29%, 97.68%, 12.33% y 99.81 para cardiopatías mayores. Tabla 33

Si analizamos el papel de DV únicamente en población euploide la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN es del 20%, 98.07%, 13.33% y 98.8% para cardiopatías mayores y menores, respectivamente; si nos centramos en cardiopatías mayores únicamente la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN es del 55.56%, 97.98%, 8.33% y 99.8%, respectivamente. Tabla 34

Alteración	DV normal	DV anormal	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
Todas								
Negativo	2664	61						
Positivo	33	12	26.67% (12.64-40.7)	97.76% (97.19-98.34)	11.91% (6.91-20.53)	1.33% (0.63-0.89)	16.44% (7.25-26.63)	98.78% (98.34-99.21)
Mayores								
Negativo	2692	64						
Positivo	5	9	64.29% (35.61-92.96)	97.68% (97.1-98.26)	27.68% (17.49-43.83)	0.37% (0.18-0.74)	12.33% (4.10-20.56)	99.81% (99.63-100)

Tabla 33 :Papel del DV en el cribado de cardiopatías en población general

Alteración	DV normal	DV anormal	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
Todas								
Negativo	2644	52						
Positivo	32	8	20% (6.35-33.65)	98.07% (97.53-98.61)	10.37% (5.28-20.38)	0.82% (0.7-0.95)	13.33% (3.9-22.77)	98.8% (98.37-99.23)
Mayores								
Negativo	2672	55						
Positivo	4	5	55.56% (17.54-93.57)	97.98% (97.44-98.53)	27.55% (14.52-52.25)	0.45% (0.22-0.94)	8.33% (0.51-16.16)	99.8% (99.69-100)

Tabla 34: Papel del DV en fetos euploides.

Si analizamos el papel de la TN > 3.5 mm y/o DV reverso – ausente, como cribado de cardiopatías mayores, observamos mediante el análisis con curvas ROC que el modelo empleado tiene una buena capacidad de discriminación (área bajo la curva mayor de 0.8). Si eliminamos el TN del modelo el área bajo la curva pasa a ser de 0.81, mientras que si la que eliminamos DV el área pasa a ser 0.639. Por lo tanto, el DV juega un papel más importante a la hora de predecir cardiopatías mayores, aunque las dos presentan buenos resultados. Tabla 35 y 36.

Alteración	Predictor	Coef.	P	ABC
Todas	TN (>3.5)	1.454	0.020	0.643
	Reverso DV (ausente)	2.684	<0.001	
	Reverso DV (revertido)	2.382	<0.001	
Mayores	TN (>3.5)	1.838	0.016	0.846
	Reverso DV (ausente)	3.538	<0.001	
	Reverso DV (revertido)	4.019	<0.001	

Tabla 35 Curva ROC en población global

Alteración	Predictor	Coef.	P	ABC
Todas	TN (>3.5)	3.101	<0.001	0.615
	Reverso DV (ausente)	2.376	0.002	
	Reverso DV (revertido)	2.270	<0.001	
Mayores	TN (>3.5)	4.944	<0.001	0.826
	Reverso DV (ausente)	1.735	0.260	
	Reverso DV (revertido)	4.286	<0.001	

Tabla 36: Curva ROC en feto euploide

Si empleásemos de forma conjunta la TN> 3.5 y/o DV reverso / ausente como cribado de cardiopatías, los resultados de sensibilidad y especificidad en población euploide son los siguientes: Tabla 37.

Alteración	TN<3,5 y DV normal	TN>3,5 o DV anormal	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
<b>Todas</b>								
<b>Negativo</b>	2637	59						
<b>Positivo</b>	30	10	14.49% (5.46-23.52)	98.88% (98.46-99.29)	12.88% (6.56-25.29)	0.86% (0.78-0.95)	25.0% (10.33-39.67)	97.81% (97.24-98.34)
<b>Mayores</b>								
<b>Negativo</b>	2664	63						
<b>Positivo</b>	3	6	67.67% (30.31-100)	97.69% (97.11-98.27)	28.8% (17.11-48.66)	0.34% (0.14-0.86)	8.7% (1.32-16.07)	99.89% (99.74-100)

Tabla 37: Resultados de sensibilidad y Especificidad de la combinación de la TN > 3.5 y DV reverso/ausente para el cribado de cardiopatías en población euploide.

## EJE CARDIACO EN POBLACIÓN DE ALTO RIESGO DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA

Pasaremos a valorar si desviaciones del eje cardiaco superiores a 1.5 desviaciones estándar ( $<35^\circ$  ó  $>61^\circ$ ) puede mejorar los resultados que nos reporta la valoración de la TN  $>3.5$  mm y/o el flujo reverso o ausente en el ductus venoso, para el cribado de cardiopatías mayores, observando que el área bajo la curva ROC en el caso de cardiopatías mayores presenta una buena capacidad predictiva tanto en población general como población euploide, siendo independiente de la TN y el DV. Tabla 38 y 39

Alteración	Predictor	Coef.	p	ABC
<b>Todas</b>	Angulo ( $\pm 1.5$ DS)	0.721	0.059	0.630
	TN ( $>3.5$ )	1.281	0.046	
	Reverso DV (ausente)	2.543	$<0.001$	
	Reverso DV (revertido)	2.373	$<0.001$	
<b>Mayores</b>	Angulo ( $\pm 1.5$ DS)	2.183	0.001	0.843
	TN ( $>3.5$ )	1.360	0.101	
	Reverso DV (ausente)	3.205	0.003	
	Reverso DV (revertido)	3.902	$<0.001$	

Tabla 38: Cribado de cardiopatías mediante valoración del eje cardiaco en población de alto riesgo.



Alteración	Predictor	Coef.	p	ABC
<b>Todas</b>	Angulo (fuera de 1.5 DS)	0.752	0.067	0.602
	TN (>3.5)	2.957	<0.001	
	Reverso DV (ausente)	2.190	0.008	
	Reverso DV (revertido)	2.237	<0.001	
<b>Mayores</b>	Angulo (fuera de 1.5 DS)	2.638	0.001	0.813
	TN (>3.5)	5.022	<0.001	
	Reverso DV (ausente)	-0.051	0.978	
	Reverso DV (revertido)	4.339	<0.001	

Tabla 39: Cribado de cardiopatías mediante valoración del eje cardiaco en población de alto riesgo euploide.

Una vez estudiada la capacidad predictiva de la TN y el DV, definiremos como población de elevado riesgo de cardiopatías aquella que presente una TN > 3.5mm y/o una DV patológico (onda a ausente o reversa) y/o hijo de madre diabética. Ahora analizaremos en esta población de alto riesgo la capacidad predictora de cardiopatías mayores aquellas desviaciones de eje cardiaco superiores a 1.5 DS (< 31 ó > 65, en nuestra población). Los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN se presentan en la Tabla 40 para la población global y en la Tabla 42 para la población euploide.

Observamos que en población de alto riesgo definida por TN >3.5 y/o DV con flujo reverso/ausente de la onda a, todas las cardiopatías existentes en esta población presentan el eje cardiaco desviado. TABLA 41

Alteración	Ángulo dentro	Ángulo fuera	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
Todas								
Negativo	87	14						
Positivo	6	10	62.5% (35.65-89.35)	86.14% (78.9-93.37)	4.51% (2.43-8.35)	0.44% (0.23-0.82)	41.67% (19.86-63.47)	93.55% (88.02-99.08)
Mayores								
Negativo	89	16						
Positivo	4	8	66.67% (35.83-97.51)	84.76% (77.41-92.11)	4.38% (2.39-8.0)	0.39% (0.18-0.88)	33.33% (12.39-54.28)	95.7% (91.04-100)

Tabla 40: Resultados del cribado de cardiopatías empleando  $\pm 1.5$  DS en población de alto riesgo

Alteración	Ángulo dentro	Ángulo fuera	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP	VPN
Todas								
Negativo	55	4						
Positivo	2	8	80% (50.21-100)	93.22% (85.96-100)	11.80% (4.36-31.94)	0.21% (0.06-0.74)	66.67% (35.83-97.51)	96.49% (90.84-100)
Mayores								
Negativo	57	6						
Positivo	0	6	100% (91.67-100)	90.48 (82.43-98.52)	10.5% (4.91-22.48)	---	50% (17.54-82.46)	100% (99.12-100)

Tabla 41: Resultado del cribado de cardiopatías +/- 1.5DS en población euploide de alto riesgo

## COMPARATIVA DE LAS DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE CRIBADO DE CARDIOPATÍAS

La introducción del eje cardiaco permite mantener una tasa de detección similar a la obtenida con el DV y sensiblemente superior a la obtenida con la TN con la ventaja que supone realizar una ecocardiografía avanzada en un número menor de fetos. Tabla 42.

Eje cardiaco	Eje Normal	Eje +/- 1.5DS	Sens.	Espec.	LR+	LR-	VPP
Positivo	3/2445	6/291	66.67% (30.31-100)	89.55 (88.38-90.72)	6.38% (3.97-10.26)	0.37% (0.15-0.94)	2.06% (0.26-3.87)
TN	TN≤3.5	TN>3.5	Sens.	Espec.	LR+	LR-	
Positivo	6/2724	3/22	33.5% (0-69.69)	99.31 (98.98-99.64)	48.02 (17.2-134.08)	0.67 (0.42-1.07)	13.64% (0.0-30.25)
DV	DV normal	DV anormal	Sens.	Espec.	LR+	LR-	
Positivo	4 /2676	5/ 60	55.56% (17.54-93.57)	97.98 (97.44-98.53)	27.55 (14.52-52.25)	0.45 (0.22-0.94)	8.33% (0.51-16.16)
DV a/r y/o TN>3.5mm	Negativo ambos	Positivo alguno de los 2	Sens	Espec	LR+	LR-	
Positivo	3/2667	6/63	66.7% (30.31-100)	97.69% (97.11-98.27)	28.86 (17.11-48.66)	0.34 (0.14-0.86)	<b>8.7%</b> <b>(1.32-16.07)</b>
DV a/r y/o TN>3.5mm	Eje Normal	Eje alterado	Sens.	Espec.	LR+	LR-	
Positivo	0/57	6/12	100% (91.67-100)	90.48 (82.43-98.52)	10.5(4.9-22.48)	---	<b>50%</b> <b>(17.54-82.46)</b>

Tabla 42: Comparación de diferentes estrategias de cribado de cardiopatías mayores y detección sobre el global de cardiopatías en población euploide. En TD se incluyen además un aborto con cardiopatía compleja y un feto que presentaba un mosaico confinado a placenta.

Encontramos 3 cardiopatías en esta serie que no presentan ni alteraciones en la onda de velocimetría del DV, TN < 3.5 y un eje cardiaco normal, siendo 2 tetralogías de Fallot (TN

1.2 ambas y ejes cardiacos  $55^{\circ}$  y  $51^{\circ}$ ), una de ellas sin diagnóstico prenatal y 1 síndrome de heteroataxia (TN 1.5 y eje cardiaco 54).

CASOS	TN	Eje cardiaco	DV	Cromosomopatía	Cardiopatía
1.	6	55	Reverso	NORMAL	A.PULMO
2.	8	85	Revertido	NORMAL	A.PULMO
3.	2,2	48	Normal	NORMAL	AAOD
4.	1,5	48	Normal	NORMAL	AAOD
5.	8,9	32	NO EXPLORADO	Mosaico	AGDVEH
6.	2,4	41	Ausente	T21	AGDVEH
7.	1,9	32	Ausente	NORMAL	AGDVI
8.	1,6	33	NO EXPLORADO	NORMAL	AGDVI
9.	1,9	37	NO EXPLORADO	NORMAL	AGDVI
10.	1,1	48	Normal	NORMAL	AGDVI
11.	2,1	56	NO EXPLORADO	NORMAL	AGDVI
12.	1,6	34	Normal	NORMAL	ARSA
13.	1,7	36	Normal	NORMAL	ARSA
14.	1,8	38	Normal	NORMAL	ARSA
15.	0,8	39	Normal	NORMAL	ARSA
16.	1,6	40	Normal	NORMAL	ARSA
17.	2,2	41	Normal	NORMAL	ARSA
18.	0,8	44	Revertido	NORMAL	ARSA
19.	1,9	44	Normal	NORMAL	ARSA
20.	1,8	45	Normal	NORMAL	ARSA
21.	1,7	46	Normal	NORMAL	ARSA
22.	1,3	46	Normal	NORMAL	ARSA
23.	1,6	49	Normal	NORMAL	ARSA
24.	2,4	52	NO EXPLORADO	NORMAL	ARSA
25.	2,8	52	Normal	NORMAL	ARSA

26.	1	54	Normal	NORMAL	ARSA
27.	1,3	61	Normal	NORMAL	ARSA
28.	1,4	68	Normal	NORMAL	ARSA
29.	1,3	48	Normal	NORMAL	ARSA+CIV
30.	5,5	68	Normal	NORMAL Aborto.	C.COMPLE
31.	3,4	76	Revertido	Sospecha T21	C.COMPLE
32.	4,8	61	Revertido	T21	CANAL
33.	1,5	56	Revertido	T21	CANTREL
34.	1,3	36	Normal	NORMAL	CIV
35.	4	41	Normal	NORMAL	CIV
36.	1,8	46	Normal	NORMAL	CIV
37.	1,3	54	Normal	NORMAL	CIV
38.	1,1	56	Normal	NORMAL	CIV
39.	1,8	43	NO EXPLORADO	T21	COMPLEJA
40.	2,4	79	Revertido	NORMAL	DSVD + VCSI + A.MITRAL
41.	2,9	42	Normal	T21	FALLOT
42.	1,2	51	Normal	NORMAL	FALLOT
43.	1,2	55	Normal	NORMAL	FALLOT POSTNATAL
44.	1,5	54	Normal	NORMAL	HETEROAT
45.	6	72	NO EXPLORADO	NORMAL	HETEROAT
46.	1,6	90	Revertido	NORMAL	HETEROAT
47.	1	84	Revertido	NORMAL	TRUNCUS
48.	2	35	Normal	NORMAL	VCSI
49.	2,4	46	Normal	NORMAL	VCSI
50.	1,5	47	Normal	NORMAL	VCSI
51.	2,1	50	Normal	NORMAL	VCSI

Tabla 43: Relación de casos y TN, DV y ángulo cardiaco.

## ANTÍTESIS O DISCUSIÓN

El estudio planteado es un estudio descriptivo poblacional realizado sobre población general no seleccionada que acuden a consulta para someterse a la exploración ecográfica del primer trimestre, por tanto, la muestra obtenida al no haberse realizado un muestreo aleatorizado podría presentar diferencias con la población general, pero estas deberían ser muy pequeñas, pues el tamaño muestral es muy elevado (N=2992) eliminado así la posibilidad de un sesgo muestral. Por las características del estudio planteado, las conclusiones del mismo servirán únicamente para plantear hipótesis que deberán corroborarse mediante estudios experimentales. Por otro lado, el objetivo del trabajo es evaluar la posibilidad de utilizar el eje cardiaco en la exploración ecográfica del primer trimestre como marcador de cromosomopatías y cardiopatías, finalidad que si es posible mediante el diseño empleado.(119)

### RESULTADOS ECOGRAFÍA DEL PRIMER TRIMESTRE

En la población estudiada observamos varios datos de interés, el primero de ellos es la elevada tasa de gestaciones gemelares debido principalmente a las técnicas de reproducción del 23% frente a la tasa de embarazos gemelares espontáneos. Las recomendaciones recogidas en la Sociedad Española de Fertilidad junto con la SEGO no recomiendan que se supere la tasa del 10%, adoptando las recomendaciones de la ESHRE (120). Los indicadores de calidad de la Asociación para el estudio de la biología de la reproducción (ASEBIR), basándose en el registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), para gestaciones gemelares obtenidas mediante FIV/ICSI debe ser inferior al 15.6% cuando se emplean ovocitos propios y del 21.3% si se emplean ovocitos donados. (121). Reseñar que los datos obtenidos corresponden a nuestra población y no a la unidad de reproducción del Hospital, por lo que se trataría de un problema global y no local.

La edad gestacional de nuestra población es elevada (33 años), lo que refleja un retraso en la maternidad, que como ya se ha abordado anteriormente está directamente relacionado con el riesgo de presentar una gestación afecta de trisomía 13 (1/2806), 18 (1/891) ó 21 (1/383) en semana 12 de gestación.(51) Tabla 44

El peso medio en la primera consulta es de 61 kg, al no disponer de la talla materna no se ha podido calcular el índice de masa corporal. Según datos del INE de 2001, el peso de la mujer española entre 15-24 años, 25-34 años, 35-44 años y 45-54 años es de 58.4, 60.4, 63.1 y 66.4 Kg, datos similares a los encontrados en nuestra población. Por otro lado, según datos del EUROSTAT a noviembre de 2011, establece que el 64% de la población femenina española entre 18-44 años presenta un IMC entre 20-25, encontrando una tasa de obesidad del 10%, lo que puede ser superponible a nuestra población. (121, 122)

Euploides	T21	T13	T18
2944(98%)	22 (0.7%)	4 (0.13%)	8 (0.27%)

Tabla 44: Prevalencia de trisomía 21, 13 y 18 en nuestra serie.

La población estudiada es preferentemente blanca y no fumadora, variables que no se han relacionado con las cardiopatías congénitas ni con aneuploidias.

La edad gestacional media en el momento de la ecografía es de 12+6 semanas de gestación (CRL 65 mm, rango 42-84 mm), lo que permite una buena exploración anatómica del feto. En relación a la TN, encontramos una asociación entre la edad gestacional y la TN. La media de la TN es de 1.68 mm fijando el percentil 95 y 99 en 2.5 y 3.7 mm. Los fetos afectados de trisomía 21, 18 y 13 con TN > p99 es de 59, 62.5 y 75% siendo superior a la de fetos euploides, hallazgos similares a lo publicado en la bibliografía.(9,10)

En cuanto a la valoración del Hueso nasal se encuentra presente 92.7% de los fetos euploides, en el 77 % de los fetos con trisomía 21, en el 50% de los fetos afectados de trisomía 18 y en el 75% en trisomía 13. Los datos de la bibliografía reportan tasa más bajas del 97-99% en euploides, y del 40%, 50% y 60% en trisomía 21,18 y 13.(9,10,124,125) Debido al escaso número de fetos afectados de trisomía 13 y 18, los resultados no pueden ser valorables, en cambio, en el caso de trisomía 21 en nuestra serie contamos con 22 casos, en ellos la ausencia de hueso nasal encontrada es la mitad de la esperada (22% frente al 40% esperado), esto puede deberse a que únicamente se ha realizado una medición y no se ha repetido en un segundo tiempo para evitar los falsos positivos, de tal



manera, que los casos negativos o dudosos que se han podido clasificar como huesos nasales presentes o normales. Tabla 45

HUESO NASAL	Euploide		T21		T13		T18	
	Serie	Bibliog	Serie	Bibliog	Serie	Bibliog	Serie	Bibliog
Negativo	0.2%	0.6-3%	22%	40%	----	60%	37.5%	50%
No explorado	6.86%		----		1 (25%)		----	
No visto	0.1%		----		----		12.5%	
Positivo	92.7%	99-97%	77.27%	60%	3 (75%)	40%	50%	50%

Tabla 45: Hueso Nasal. Comparación entre datos propios y publicados. (9,10,123,124)

En relación a la valoración de la onda a de velocimetría de flujo del Ductus venoso, en nuestra población lo encontramos ausente en el 0.4% de la población euploide frente al 9% de los fetos afectados de trisomía 21, reverso en el 1.49 de fetos euploides frente al 27% de los afectados de trisomía 21. Los datos publicados de flujo reverso en la onda a es del 3% de los fetos euploides frente al 66% de los afectados de trisomía 21.(10,126) Esta diferencia puede ser debida al bajo número de fetos afectados de trisomía 21 en nuestra serie en comparación con las series publicadas. En los casos de trisomía 18, los datos encontrados son similares a lo publicado, con un 50% de flujo reverso en la onda a.(9,126) Tabla 46

DUCTUS VENOSO	Euploide		T21		T13		T18	
	Serie	Bibliog	Serie	Bibliog	Serie	Bibliog	Serie	Bibliog
Ausente	0.47%		9.09%		----		12.5%	
No explorado	7.5%		----		----		----	
Normal	90.5%		63.6%		100%		37.5%	
Revertido	1.49%	3%	27.27%	66%	----	55%	50%	55%

Tabla 46: Ductus Venoso. Comparación entre datos propios y publicados.(10,125)

---

**RESULTADOS CRIBADO COMBINADO**

Los resultados del cribado combinado en cuanto a la tasa de detección resultan excelentes, obteniendo una tasa de detección del trisomía 21 del 100%, existiendo un único Falso negativo de trisomía 18. Estos resultados son a expensas de una elevada tasa de Falsos positivos situada en el 8%, que puede deberse a varios factores:

- La elevada edad media de las gestantes en el momento de someterse al cribado de aneuploidias, que establece el riesgo a priori del cribado y presenta un peso importante en el cribado combinado. Figura 5
- El punto de corte establecido de 1/250, dicho punto de corte está determinado de forma arbitraria y correspondería al riesgo a priori que presenta una paciente de 35 años que se somete al cribado combinado en el primer trimestre. Este punto de corte viene establecido acorde a las recomendaciones de la SEGO para el cribado de cromosomopatías, que recomiendan emplear un punto de corte entre 1/250 – 1/300. Si se estableciese un riesgo post test más elevado nos permitiría disminuir la tasa de falsos positivos sin disminuir la tasa de detección del cribado.(127)

Si en nuestra serie estableciesemos un punto de corte de 1/100, diagnosticaríamos 20/22 casos de trisomía 21. De los 2 no diagnosticados ninguno de ellos presentó ni malformaciones ni marcadores secundarios en el primer trimestre, por lo que pudieran no haberse detectado prenatalmente. Por otro lado, esto nos permitiría obtener una tasa de Falsos positivos del 3%. Los resultados del punto de corte 1/100, se exponen en la Tabla 47. Estos resultados se ajustan a la bibliografía publicada.(52,59)

Mencionar que en esta serie, todas las gestantes con feto afecto trisomía 13, 18 o 21 solicitaron interrumpir la gestación.

Punto corte	1/100. TFP 3%	1/250. (SEGO) TFP 8%
Sensibilidad	90.9 % (76.6-100)	100% (97.73-100)
Especificidad	96.27%(95.57-96.97)	92.24% (91.26-93.23)
VPP	15.5%(8.87-22.14)	8.8% (5.09-12.51)
VPN	99.3%(99.81-100)	100% (99.88-12.51)
LHR+	24.37%(19.43-30.57)	11.94% (11.38-14.61)
LHR-	0.09%(0.03-0.35)	-----

Tabla 47: Resultados IRC con punto de corte >1/100 y 1/250 con intervalo de confianza del 95%.

#### EJE CARDIACO EN EL PRIMER TRIMESTRE

La medición del eje cardiaco durante la ecografía del primer trimestre siguiendo la técnica ya establecida en la bibliografía por Comstock en 1989 y validada en el primer trimestre en los trabajos de Shinkovskaya y su grupo es de 48.3° con una desviación estándar de 8.7°, estableciendo el percentil 1, 5, 90 y 99 en 31°, 36°, 64° y 72°. Estos datos son similares a los reportados por Shinkovskaya y Mc. Brien.(112,113,115).Tabla 48.

En nuestra serie no encontramos variaciones del eje cardiaco a lo largo de la gestación, siendo independiente de la edad gestacional, resultados acordes a lo publicado previamente en otras series. Tampoco encontramos asociación con otras variables empleadas en los diferentes cribados durante el primer trimestre tales como la TN o DV; lo que nos permitirá emplearlo de forma conjunta para el cribado de cromosomopatías y cardiopatías. Tampoco existe asociación del eje cardiaco con la raza, técnica de reproducción o feto hijo de madre diabética. En la literatura publicada, únicamente se ha estudiado la relación del eje cardiaco con la edad gestacional, como ya se ha mencionado, pero no existe literatura que estudie la relación del eje cardiaco con el resto de variables a esta edad gestacional.

	Eje cardiaco $\pm$ 1DS	Variación en la gestación 8 / 9-10-11-12-13-14 SG
Sinkovskaya 2010. N=100	47.6° $\pm$ 2.4	X – X - 52° - 47.3° - 48.8° - 45.6°
McBrien 2013. N=188	-----	25.5°- 49.2° - 49.2° - 50.6°- 48°
Shinkovskaya 2015 N =394	44.5° $\pm$ 7.4°	NO
Alvaro. 2016 N= 2901	48.3° $\pm$ 8.3	NO

Tabla 48: Eje cardiaco en primer trimestre de la gestación en fetos sanos.(112,113,115)

#### EJE CARDIACO Y CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Habida cuenta que los fetos aneuploides presentan un riesgo incrementado de presentar una cardiopatía congénita (el 50% en trisomía 21, el 80-90% en trisomía 13 y 18, 65% en trisomía 9 y entorno al 40-50% en el síndrome de Turner). Además, desviaciones del eje cardiaco en el primer trimestre se ha relacionado con cardiopatías conotruncuales, Sd Heteroataxia y canal AV, cardiopatías todas ellas, que también se presentan en elevada proporción en fetos portadores de cromosomopatías. (62,63,65,71,76,78,115,116) Por todo ello, se plantea la posibilidad de emplear eje cardiaco como predictor de fetos afectados de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación, tanto de forma aislada como combinada con otros marcadores (HN y DV), de los que ya sabemos que actúa de forma independiente.

La capacidad predictiva del eje cardiaco ( $\pm$  2 desviaciones estándar) como cribado de cromosomopatías es muy baja, tanto en población general como en población de elevado riesgo (IRC>1/250), encontrando únicamente una capacidad predictiva aceptable para trisomía 13. Tabla 19 y 20. Figura20.

Si combinamos desviaciones del eje superiores a dos desviaciones estándar con el hueso nasal y la onda de velocimetría del DV, observamos que este no mejora la capacidad predictiva dada por estos últimos. De tal manera, que únicamente presenta capacidad predictiva de cromosomopatías la ausencia de hueso nasal o flujo reverso en el ductus,

similar a los hallazgos publicados por Cicero y Maiz.(125,126) Tabla 22 y 23. Mencionar que el flujo ausente no se comporta como marcador de cromosomopatías, únicamente es el flujo reverso en la onda a del DV.

Cuando planteamos obtener un punto de corte diferente que mejore la capacidad predictiva del ángulo cardiaco, mediante la construcción de curvas ROC basándonos en el Z score del eje cardiaco, obtenemos que el mejor valor predictivo se sitúa en torno a 1 desviación estándar, a pesar de ello, la capacidad predictiva para trisomía 21 es muy pobre, presentado únicamente utilidad en los casos de trisomía 13 y 18.

Por ello, concluimos que el eje cardiaco como predictor de trisomía 13, 18 o 21 probablemente no presente interés clínico, no creyendo pertinente realizar otros estudios analíticos.

---

#### CRIBADO DE CARDIOPATÍAS: PAPEL DEL EJE CARDIACO, TN Y DV

En nuestra serie la prevalencia de cardiopatías es del 1.7%, de las cuales un tercio que corresponde con el 0.56% del total son consideradas cardiopatías mayores, de ellas el 35% se asocian a aneuploidias, por tanto, la prevalencia de cardiopatías mayores en fetos euploides es de 0.33%. Si revisamos los datos reportados por otras series próximas a nuestro medio, los datos reportados de la comunidad foral de Navarra establecen una prevalencia de cardiopatías del 1.27%. (67) En la serie publicada por Borrell en 2013, sobre 16301 gestaciones únicas evaluadas en el primer trimestre a lo largo de 7 años, encuentra una prevalencia de cardiopatías del 0.93% en fetos euploides, si excluimos las cardiopatías menores la prevalencia es de 0.30% en fetos euploides, datos similares a los encontrados por nosotros.(94)

Si revisamos los datos publicados por EUROCAT entre 2010-2014, establece una prevalencia global de cardiopatías congénitas en el 0.8% (0.69% excluyendo las anomalías genéticas), que disminuye hasta el 0.22% (0.17% excluyendo anomalías genéticas) si nos centramos exclusivamente en las cardiopatías severas, aunque los datos reportados por los diferentes países participantes son muy dispares oscilando entre 0.09% en España y Portugal frente al 0.3 en Alemania. (68) Por tanto, los datos de prevalencia de cardiopatías

mayores encontrados en esta serie son similares a los reportados en otras series publicadas en medios similares, permaneciendo bastante estable. Mientras que la prevalencia de cardiopatías menores presenta importantes variaciones en función del tipo de cardiopatía que incluyamos, si nos ceñimos al nacimiento o ampliamos al periodo neonatal. La distribución de las cardiopatías se muestra en la Figura 22, Tabla 26 y Tabla 43.

#### TRANSLUCENCIA NUCAL Y DUCTUS VENOSO

---

La embriología del corazón es bien conocida, sabemos que el corazón inicia su embriogénesis en la tercera semana de gestación, al llegar la semana 10 (estadio 22 de Carnegie) ya ha completado todo su desarrollo, por tanto, en el momento de realizar la ecografía del primer trimestre las malformaciones cardiacas ya están presentes. El cribado de cardiopatías empleando factores epidemiológicos es bastante pobre, permitiendo una tasa de detección del 10%, por ello, se ha tratado de encontrar marcadores que permitan mejorar la tasa de detección en este momento de la gestación.(90,128)

Se ha tratado de explicar el mecanismo por el cual, tanto la Translucencia nuchal como el Ductus venoso se comportan como marcadores de cardiopatías en el primer trimestre, sin encontrar una explicación unívoca para ello, las teorías más aceptadas se basan en el estudio de la circulación fetal durante el primer trimestre, en la que encontramos una pobre función diastólica debida a dos factores, el primero de ellos es la baja complianza miocárdica secundaria al pequeño tamaño ventricular y a la baja organización del miocardio. Y el segundo de ellos, es la elevada postcarga secundaria a las elevadas resistencias placentarias y a la retención de fluidos debido a la inmadurez renal. Esta circunstancia provoca que ante cualquier anomalía cardíaca dicha disfunción cardíaca se haga manifiesta, bien mediante el acúmulo de líquido subcutáneo a nivel cervical debido a un aumento del flujo sanguíneo a través de troncos supra aórticos (Translucencia nuchal), o bien, flujo reverso/ausente durante la contracción atrial. Aunque estudios recientes de Haak u Huggon, evaluando la función cardíaca en el primer trimestre de fetos afectados de cardiopatías no sustentan la asociación de cardiopatías congénitas y disfunción cardíaca. (37,38,41,51,96).

Otras teorías fisiopatológicas ha tratado de explicar el aumento de la Translucencia nuchal en fetos con cardiopatías con anomalías en la formación del sistema linfático y con alteraciones en la migración de las células de la cresta neural.(38) Por tanto, es posible que no exista un único mecanismo fisiopatológico, pudiendo encontrar diferentes mecanismos que se manifiesten de una misma manera.

Si analizamos el papel de la TN como cribado de cardiopatías, en nuestra serie empleando  $TN > 3.5\text{mm}$ , la tasa de detección global es de 14%, que asciende hasta 37.5% para cardiopatías mayores, si restringimos su papel en población euploide, la tasa de detección es del 33.3%, con una especificidad del 99.31%, VPP 33%, LHR+48.02, LHR-0.67, datos similares a los reportados en la bibliografía por Hyett, Makridimas, Borrell y Sotiriadis. Tabla 49. (88–90,93,94,98)

Cuando analizamos el papel del DV en el cribado de cardiopatías, encontramos en nuestra serie una Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y LHR en fetos euploides del 20% 98.07%, 13.3%, 98.8% y 10.37, si nos referimos exclusivamente a cardiopatías mayores, los resultados son: 55.56%, 97.98%, 8.33%, 99.85% y 27.55 respectivamente.

En relación al papel del DV en el cribado de cardiopatías, se ha visto la asociación del flujo ausente o reverso con cardiopatías congénitas, sobre todo en los casos que se asocia a TN aumentada. En nuestra serie cuando combinamos la TN y/o DV reverso ausente para el cribado de cardiopatías encontramos los mejores resultados del cribado con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 66.67%, 97.69%, 8.7% y 99.89%, frente a al 55.56%, 97.9%, 8.33% y 99.8% cuando empleamos el DV de forma aislada. Estos datos, son similares a los reportados en el metanálisis de Papatheorou, que a diferencia nuestra ha empleado un punto de corte para TN más bajo lo que puede explicar la mejor sensibilidad encontrada por él. De todos modos, se pone de manifiesto que la mejor estrategia de cribado de cardiopatías es la combinación tanto de la TN como del DV, pues combinamos dos marcadores de disfunción cardíaca y de aumento de la postcarga. (35–37,94,96,98,129) Tabla 50.

	Criterio	Población	Prevalencia	Sens	Esp	VPP	VPN	LR+
Hyett 1999	TN p99	euploide	1.7 por mil	40		6.3	99.9	
	TNp95			56		1.5		
Makrydimas 2003	TN p99	euploide		31	98.7			24
Makrydimas 2005	TN 3.5	Casos-control		22.9				
Martínez 2010	TN >p99	Euploide		28.9		5.5		
Syngelaki 2011	TN p95	euploide	1.8 por mil	28.5, 35No CIV				
Chelemen2011	TN >p95	Euploide	0.2%	35.3%				
	TN>p99	C Mayores		21.2%				
				28.2%				
				38.8%				
Sotiriadis 2013	TN>p95	metanálisis		19.5	99.1%			30.5
Borrell 2013	TN>p95	euploides	2.8 por mil	40				
	TN>p99		(C. mayores)	27				
Alvaro 2016	TN >3.5	General.	1.7% Global	10	99.7	33.3	98.68	33.7
		Euploides	0.3% mayores	33.5	99.3	13.64	99.78	48.02

Tabla 49: Papel de la TN en el cribado de cardiopatías. Comparación con la bibliografía



	Criterio	Población	Prevalencia	Sens	Esp	VPP	VPN	LR+
Matias 1999	TN >p95 + reverso/ausente	Euploide C Mayor		63		100		
Favre 2003	A/r	Euploide		90	92.8	12.7		
	TN >p95	C Mayor		90	91	9.5		
	TN >p95+A/r			90	98	31		
Maiz 2008	A/r	Euploide C Mayor		68.8		4.5 TN>3.5 1.47 TN5.5		
Martínez 2010	A/r	Euploide		24.4		7.6		
	TN >p99	C Mayor		28.9				
	A/r+TN>p99			40				
	A/r TN <p95			11.1		5.5		
Chelemen 2011	TN >p95	Euploide	0.2%	35.3				
	TN>p99	C mayor		21.2				
	Reversa			28.2				
	TN>p99+ Reversa			38.8				
Papatheodoru 2011	TN Normal +A/r	Euploide		19	96			4.9
	A/r	C Mayor		50	93			8.1
	A/r ± TN >p95-99			83	80			4.3
Borrell 2013	Ausente/Reverso	Euploide	2.8 por mil	39				
	A/r ± TN >p95	C Mayor		58.3				
	A/r ± TN >p99			47.2				
Alvaro	A/r	Euploide		55.56	97.9	8.33	99.8	27.55
	TN>3.5 y A/r	Mayor		66.67	97.69	8.7	99.89	28.86

Tabla 50: Papel del DV en el cribado de cardiopatías. Comparación con Bibliografía.

EJE CARDIACO

---

En lugar de emplear marcadores indirectos de cardiopatía, nos planteamos emplear un marcador directo de cardiopatía, es decir, emplear alteraciones de la orientación cardiaca como marcador de cardiopatías. De esta forma estudiamos el eje cardiaco en el primer trimestre y valoramos su asociación con cardiopatías congénitas. Los estudios en segundo trimestre establecen claramente la asociación de desviaciones del eje cardiaco con cardiopatías congénitas, encontrando que desviaciones izquierdas se asocian con anomalías conotruncales, estenosis pulmonar y anomalía de Ebstein. (103–109,111) Tabla 9

De igual modo los trabajos del grupo de Shinkovskaya en el primer trimestre establecen la asociación entre el eje cardiaco y las cardiopatías congénitas. En el trabajo más amplio publicado hasta la fecha, sobre 197 fetos portadores de cardiopatías (58 fetos euploides afectos de cardiopatía mayor) y 394 fetos sanos, partiendo de un eje de  $44.5^{\circ} \pm 7.4^{\circ}$ , emplean desviaciones superiores del eje de 1.96DS como punto de corte y obtienen una tasa de detección de cardiopatías global del 74.1% (71.8% en fetos euploides) y de cardiopatías mayores en fetos euploides del 79%. Siendo el eje cardiaco siempre mejor predictor que la TN y/o DV.

En nuestra serie al emplear  $\pm 2$  DS del eje cardiaco como marcador de cardiopatías únicamente encontramos buena capacidad predictiva para cardiopatías mayores, con área bajo la curva de 0.76 (0.6-0.92) obteniendo una tasa de detección del 24%, que asciende hasta el 43.7% en el caso de cardiopatías mayores. Empleando el mismo punto de corte, pero únicamente sobre población euploide, la tasa de detección es de 13.16% para cualquier cardiopatía y del 57.14% para las consideradas cardiopatías mayores.

Por ello, planteamos buscar un punto de corte que nos mejorase la capacidad predictiva, obteniendo la mejor sensibilidad en 1.4 desviaciones para cardiopatías de forma global (área bajo la curva 0.58 (0.49-0.68)) y de 1.8 para cardiopatías mayores (área bajo la curva de 0.78 (0.66-0.9)). No encontramos capacidad predictiva de cardiopatías menores en nuestra serie. Decidimos emplear un valor intermedio de 1.5 desviaciones estándar como punto de corte obteniendo una tasa de detección del 24% globalmente y del 50% para

cardiopatías mayores que en población euploide asciende hasta el 66%. Por tanto, de forma aislada encontramos que el eje cardiaco presenta una capacidad predictiva para cardiopatías mayores superior a la  $TN > 3.5\text{mm}$ , y a la onda a del DV ausente o reverso cuando se emplean de forma aislada (33.5% y 55.56 respectivamente), y similar a la obtenida cuando se emplean de forma conjunta (66.7%). Tabla 42

Habida cuenta de los resultados obtenidos, planteamos la posibilidad de emplear desviaciones del eje superiores o inferiores a 1.5 DS en población de alto riesgo definida por presentar una Translucencia nuchal superior a 3.5mm y/o flujo ausente/reverso en la onda a del DV. En población general (euploide y aneuploide la tasa de detección es del 80% para cardiopatías mayores, mientras que en población euploide asciende hasta el 100% con un VPP del 50%. Esto nos permite detectar el 66 % de todas las cardiopatías presentadas en la población, el mismo que empleando el DV y TN de forma conjunta.

Así el eje cardiaco presenta una capacidad predictora similar a la reportada por el DV y superior a la  $TN > 3.5\text{ mm}$ , 66.6% 55.5% y 33.5% respectivamente, cuando lo empleamos de forma aislada. Cuando empleamos de forma conjunta la Translucencia nuchal y la onda de velocimetría de flujo del ductus venoso obtenemos que la capacidad predictora de cardiopatías es la misma a la hallada por el eje cardiaco.

Recordar que en esta serie encontramos 3 cardiopatías sin alteraciones en la onda de velocimetría del DV,  $TN < 3.5\text{ mm}$  y un eje cardiaco normal, que corresponden a 2 tetralogías de Fallot, una de ellas sin diagnóstico prenatal y 1 síndrome de heteroataxia. Además, el eje cardiaco no ha demostrado utilidad en el cribado de cardiopatías menores, igualmente ocurre con el DV y la TN; por lo cual proponemos clasificar las cardiopatías en 3 grupos:

- Cardiopatías con Baja expresión prenatal: La componen aquellas cardiopatías que no presentan marcadores ecográficos en el primer trimestre de disfunción miocárdica, TN normal y DV normal y presentan una baja expresión anatómica. Por lo tanto, son difícilmente diagnosticables de forma prenatal o sólo presentan expresión anatómica y funcional en estadios avanzados de la gestación o en etapa neonatal.

Este grupo lo compondrían cardiopatías menores tales como las CIV, las CIA, Anomalías del arco aórtico en formas leves (Arco aórtico derecho, persistencia VC superior izquierda y alguna cardiopatía mayor en sus formas leves tipo Fallot o coartación de aorta.

- Cardiopatías de expresión prenatal Intermedia, corresponde con aquellas cardiopatías que presentan una distorsión anatómica o anomalía estructural moderada-severa, esta es detectable o presenta expresión prenatal, bien a través de marcadores en etapas precoces de la gestación, como el eje cardiaco, o por su visualización directa mediante ecocardiografía fetal. Al ser evolutivas las cardiopatías los datos de disfunción cardiaca pueden llegar a presentarse en estadios más avanzados de la gestación. En este grupo encontraríamos cardiopatías severas como T. Fallot, Anomalías conotruncuales, Canal AV, Anomalía de Ebstein.
- Cardiopatías de elevada expresión, corresponde a aquellas cardiopatías en las que de forma precoz existe datos de disfunción cardiaca y son visibles estructuralmente incluso en etapas precoces

Esta visión de las cardiopatías, está en consonancia con los trabajos de Haak y Huggon (37,38,41,51,96), en los cuales no encuentran datos de disfunción cardiaca en fetos afectados de cardiopatías en el primer trimestre pues no todas las cardiopatías se comportan de forma uniforme, sino que en función del grado de alteración estructural presentarán mayor expresión ecográfica-anatómica y presentaran o no expresión ecográfica-funcional.

Los resultados obtenidos son similares a los reportados por Sinkovskoya, de tal manera que la capacidad predictiva reportada por nosotros es del 66.67 en población euploide, y del 100% en población de alto riesgo y la de su grupo, que es del 71.3% si asocia a otras anomalías y del 79.3% en aislada(115). Por tanto, el estudio morfológico del corazón de forma directa y en su defecto el estudio del eje cardiaco en el primer trimestre, permite una mayor rentabilidad predictora de cardiopatías que el estudio indirecto de la disfunción cardiaca.

Por último, si quisiésemos establecer un plan de cribado de cardiopatías de forma precoz basado en una ecocardiografía al inicio del segundo trimestre indicada en función de los marcadores ecográficos empleados en el primer trimestre, la estrategia de cribado que proponemos es: Tabla 42

- ☐ DV ausente o reverso y/o  $TN > 3.5$  mm, permite una detección del 66.7% cardiopatías en población euploide de esta serie, teniendo que reevaluar a 69 pacientes en semana 16 (2% de la población total).
- ☐ Eje  $\pm 1.5DS$  + en población de alto riesgo (DV ausente o reverso y/o  $TN > 3.5$ mm), permite en población euploide la detección del mismo número de cardiopatías, teniendo que reevaluar únicamente a 12 pacientes en semana 16 (0.4% de la población).

Emplear el DV, TN o el eje cardiaco de forma aislada no mejora la detección de cardiopatías e incrementa excesivamente las reevaluaciones ecográficas al inicio del segundo trimestre

Finalmente, concluir que la ventaja que aportamos en este trabajo respecto a lo publicado es que al tratarse de un estudio prospectivo de población no seleccionada con una muestra tan amplia podemos eliminar sesgos derivados de la selección de casos. Por otro lado, contamos con un número bajo de cardiopatías por lo que sería interesante continuar con el estudio o diseñar un estudio analítico que corrobore los resultados obtenidos.

## CONCLUSIONES

### OBJETIVO PRIMARIO

La medición del eje cardíaco presenta de forma aislada una tasa de detección de cardiopatías congénitas mayores del 50 % en población general y del 66.7% en población euploide, cuando empleamos desviaciones del eje cardíaco superiores a 1.5 desviaciones estándar ( $<35^\circ$  y  $>61^\circ$ ).

En población euploide de alto riesgo, definida como aquella que presenta una onda a del Ductus venoso ausente o reversa y/o una Translucencia nucal superior a 3.5 mm, la desviación del eje superior a  $\pm 1.5DS$  presenta una tasa de detección del 100% con un VPP del 50%

La mejor estrategia ecográfica de cribado de cardiopatías en el primer trimestre es aquella que emplea como marcadores la TN  $>3.5$  mm y/o la onda a ausente o reversa en el DV, con una tasa de detección del 67% y un VPP del 50%. Si a esta estrategia añadimos la medición del eje cardíaco, mantenemos la misma tasa global de detección para cardiopatías mayores, pero con un menor número de exploraciones en el segundo trimestre.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. La prevalencia global de cardiopatías congénitas en nuestra población es de 1.7%, siendo la de cardiopatías mayores del 0.56% (0.33% en fetos euploides). La prevalencia global de cromosomopatías en nuestra población es de 1.1%; la prevalencia para trisomía 21 es de 0.7%, 0.13% para trisomía 13 y 0.27% para trisomía 18. La prevalencia de recién nacidos vivos con síndrome de Down en nuestra serie es de 0%.
2. La magnitud del eje cardíaco no presenta relación con la edad gestacional entre la semana 11 y 14 de gestación, presentando un rango de normalidad de  $48.3^\circ \pm 8.7^\circ$  desviación estándar.

3. La magnitud del eje cardiaco en el primer trimestre es independiente de la Translucencia nuchal, Hueso Nasal, Ductus venoso, Técnicas de reproducción asistida, Diabetes materna y de la Raza materna.
4. La medición del eje cardiaco en el primer trimestre de la gestación, presenta una baja capacidad predictiva de cromosomopatías cuando lo empleamos de forma aislada.
5. La medición del eje cardiaco en el primer trimestre de la gestación, presenta una baja capacidad predictiva de cromosomopatías cuando lo asociamos a otros marcadores de cromosomopatías ya conocidos (TN, DV) o estrategias de cribado de síndrome de Down (IRC)

En relación al cribado de cardiopatías congénitas mayores en el primer trimestre de la gestación, la TN superior a 3.5 mm presenta en nuestra población, una sensibilidad del 37.5% con un VPP 13.64%; mientras que la onda a ausente o reversa del DV presenta de forma aislada una sensibilidad del 55.56% con un VPP del 8.3%.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Del Álamo Alonso A. Control Prenatal del Embarazo Normal. *Protoc Obstet y Ginecol para Atención Primaria*. 1999;2010(3):143–52.
2. Ministerio de Sanidad. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. *Guiasalud* [Internet]. 2014;1–492. Available from: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_533\\_Embarazo\\_AETSA\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_533_Embarazo_AETSA_compl.pdf)
3. SEGO. Exploración Ecográfica Del Primer Trimestre. *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. 2015;4:1–13. Available from: <http://www.prosego.com>
4. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de la sistemática de la exploración ecográfica del segundo trimestre. *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. 2015;1–18. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304501315001697>
5. Salomon LJ, Alfievic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(1):116–26.
6. Committee CS. ISUOG practice guidelines: Performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(1):102–13.
7. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment Kypros. *Prenat Diagn*. 2011;31:3–6.
8. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(3):183–96.
9. Sonek J, Nicolaides K. Additional first-trimester ultrasound markers. *Clin Lab Med* [Internet]. 2010;30(3):573–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cl.2010.04.004>
10. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31:7–15.



11. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: Meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):156–73.
12. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH. Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. 2013;(April):34–40.
13. Nicolaides KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. 2013;(May):41–50.
14. Chitty LC. Ultrasound screening for fetal abnormalities. *Prenat Diagn.* 1995;15:1241–57.
15. Economides D, Whitlow B, Braithwaite J. Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1999;106(6):516–23.
16. Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, Antsaklis P, Cotarcea S, Novac L, et al. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):300–9.
17. Souka AP, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14-week scan. Vol. 10, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1997. p. 429–42.
18. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation - A randomised controlled trial in 39 572 pregnancies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(6):664–74.
19. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, Chaoui R. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11-13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(2):140–4.
20. Khalil A, Coates A, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Biparietal diameter

- at 11-13 weeks' gestation in fetuses with open spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):409–15.
21. Chen M, Lee CP, Lam YH, Tang RYK, Chan BCP, Wong SF, et al. Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: A randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(2):136–46.
  22. Garcia E, Javier F, Arranz P, Alvaro M. OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA. Valores de referencia de la translucencia intracraneal. 2016;57(2).
  23. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249–52.
  24. Chaoui R, Benoit B, Heling KS, Kagan KO, Pietzsch V, Sarut Lopez A, et al. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):722–6.
  25. Robert Lachmann, Rabiha Chaoui, Jose Moratalla, Gemma Picciarelli and Kypros H. Nicolaides. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks Robert. *Prenat Diagn.* 2011;31(12):103–6.
  26. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):416–20.
  27. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, Kassanos D, Souka AP. Towards Detecting Open Spina Bifida in the First Trimester: The Examination of the Posterior Brain. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2015 Feb 18 [cited 2016 Jul 24];37(4):294–300.
  28. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):157–63.
  29. Borrell A, Robinson JN, Santolaya-Forgas J. Clinical value of the 11- to 13+6-week

- sonogram for detection of congenital malformations: A review. *Am J Perinatol*. 2011;28(2):117–23.
30. Díaz-Guerrero L, Giugni-Chalbaud G, Sosa-Olavarría A. Assessment of pericallosal arteries by color Doppler ultrasonography at 11-14 weeks: an early marker of fetal corpus callosum development in normal fetuses and agenesis in cases with chromosomal anomalies. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 25];34(2):85–9.
  31. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, Keersmaecker B De, Catte L De, Baud D, et al. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. 2016;12(Figure 2):266–73.
  32. Martinez-Ten P, Adiego B, Illescas T, Bermejo C, Wong AE, Sepulveda W. First-trimester diagnosis of cleft lip and palate using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):40–6.
  33. Martinez-Ten P, Adiego B, Perez-Pedregosa J, Illescas T, Wong AE, Sepulveda W. First-trimester assessment of the nasal bones using the retronasal triangle view: a 3-dimensional sonographic study. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2010;29(11):1555–61.
  34. Lee W, Allan L, Carvalho JS, Chaoui R, Copel J, Devore G, et al. ISUOG consensus statement: What constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):239–42.
  35. Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JPA. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: A meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(12):1438–45.
  36. Martinez JM, Comas M, Borrell A, Bennasar M, Gomez O, Puerto B, et al. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: A marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(3):267–72.

37. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(3):256–60.
38. S. A. Clur, J. Ottenkamp and C.M. Bilardo. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn.* 2009;29(4):739–48.
39. Wiechec M, Knafel A, Nocun A. Prenatal detection of congenital heart defects at the 11- to 13-week scan using a simple color Doppler protocol including the 4-chamber and 3-vessel and trachea views. *J Ultrasound Med [Internet].* 2015;34(4):585–94.
40. The International Society of Ultrasound in Obstetrics. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):348–59.
41. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: Potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet].* 2013;18(5):251–60.
42. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Music?? G, Orlandi F. Simplified first-trimester fetal cardiac screening (four chamber view and ventricular outflow tracts) in a low-risk population. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):558–63.
43. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(3):296–301.
44. Waldo Sepulveda, Amy E. Wong, Alexandra Casasbuenas AS and JLA. Congenital diaphragmatic hernia in a first-trimester ultrasound aneuploidy screening program. *Prenat Diagn.* 2008;28(6):531–4.
45. Dugoff L. Ultrasound diagnosis of structural abnormalities in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2002;22(4):316–20.
46. Khalil A, Arnaoutoglou C, Pacilli M, Szabo A, David AL, Pandya P. Outcome of fetal exomphalos diagnosed at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.*

- 2012;39(4):401–6.
47. Khalil A, Cooke PC, Mantovani E, Bhide A, Papageorghiou AT, Thilaganathan B. Outcome of first-trimester fetal abdominal cysts: Cohort study and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(4):413–9.
  48. Ghindini A. Diagnostic amniocentesis [Internet]. Up to date. 2015. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  49. Ghindini A. up to date. 2015. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  50. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, Antonio FD. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling : a systematic review and meta-analysis. 2015;(July 2014):16–26.
  51. Nicolaides KH. La ecografía de las 11–13 +6 semanas.
  52. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10 – 14 weeks using fetal nuchal translucency , maternal serum free  $\beta$  -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. 1999;231–7.
  53. Casals E, Fortuny A, Grudzinskas JG, Suzuki Y, Teisner B, Comas C, et al. First-trimester biochemical screening for Down syndrome with the use of PAPP-A, AFP, and b-hCG. *Prenat Diagn*. 1996;16(5):405–10.
  54. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1985 Apr 15 [cited 2016 Jul 18];151(8):1078–9.
  55. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z. First-trimester and early second-trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal sonography: diverse prognosis of the septated from the nonseptated lesion. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1989 Jul [cited 2016 Jul 18];161(1):78–82.
  56. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency:

- ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* [Internet]. 1992;304(6831):867–9.
57. Snijders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides K. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* [Internet]. 1998 Aug [cited 2016 Sep 14];352(9125):343–6.
58. Wald N, Rodeck C. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* [Internet]. 2003;10:56–104.
59. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(6):618–24.
60. Bustamante-Aragones A. ADN fetal en plasma materno: nuevas estrategias para el estudio de mutaciones de herencia paterna y diagnóstico prenatal no invasivo del sexo fetal. Tesis Doctoral. UAM.2008;179.
61. Okamoto N, Akimoto N, Hidaka N, Shoji S, Sumida H. Formal genesis of the outflow tracts of the heart revisited: Previous works in the light of recent observations. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2010;50(3):141–58.
62. Galindo, A. Gratacós, E. Martínez J. *Cardiología fetal*. 1º edición. Marbán, editor. 2015.
63. Chaoui A abuhamad. R. *A practical guide to fetal echocardiography. Normal and abnormal hearts*. second edi. Wilkins LW and, editor. 2010.
64. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short- axis views : a proposed screening method for. 2001;367–9.
65. Brotons DCA. *Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y adolescente* [Internet]. 1º edición. Editorial C, editor. 2015.

66. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009;120(4):295–301.
67. Martínez P, Romero C A de A V. Incidencia de las cardiopatías congénitas en Navarra (1989-1998). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1428–34.
68. Antrim C. EUROCAT Annual Surveillance Report EUROCAT Annual Surveillance Report EUROCAT Central Registry Agency for Health and Consumers , European Commission WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Congenital Anomalies. 2014;44(0).
69. Tennstedt C, Chaoui R, Korner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart [Internet]*. 1999;82(1):34–9.
70. Wimalasundera RC, Gardiner HM. Congenital heart disease and aneuploidy. *Prenatal Diagnosis*. 2004.
71. Bergstro m S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Bonamy A-KE, Dahlstro m A, et al. Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. *Pediatrics [Internet]*. 2016;138(1).
72. Award REC, Patel A, Costello JM, Backer CL, Pasquali SK, Hill KD, et al. Prevalence of Noncardiac and Genetic Abnormalities in Neonates Undergoing Cardiac Operations : Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg [Internet]*. 2016;
73. Bogarapu S, Etheridge SP, Sheng X, Liesemer KN, Young PC, Saarel E V. Screening for Congenital Heart Disease in Infants with Down Syndrome : Is Universal Echocardiography Necessary ? 2016;228(June):1–5.
74. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(2):104–8.
75. Bernier FP, Spaetgens R. The Geneticist's Role in Adult Congenital Heart Disease.

- Cardiol Clin. 2006;24(4):557–69.
76. Mogra R, Zidere V, Allan LD. Prenatally detectable congenital heart defects in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(3):320–4.
  77. Moyano D, Huggon IC, Allan LD. Fetal echocardiography in trisomy 18. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2005;90(6):F520-2.
  78. García-Posada R, Gómez O, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Hernia diafragmática congénita: Criterios pronósticos y estado actual del tratamiento prenatal. *Guía clínica. Diagnostico Prenat*. 2012;23(3):126–33.
  79. ??yen N, Diaz LJ, Leirgul E, Boyd HA, Priest J, Mathiesen ER, et al. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(23):2243–53.
  80. Narchi H, Kulaylat N. Heart disease in infants of diabetic mothers. *Images Paediatr Cardiol* [Internet]. 2000 Apr [cited 2016 Oct 9];2(2):17–23.
  81. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* [Internet]. 2003 Oct [cited 2016 Oct 9];89(10):1217–20.
  82. Hales B, Scialli A, Tassinari M. *Teratology Primer*. 2010;92.
  83. Levy HL, Guldborg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res*. 2001;49(5):636–42.
  84. Botto LD, Panichello JD, Browne ML, Krikov S, Feldkamp ML, Lammer E, et al. Congenital heart defects after maternal fever. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;210(4):359.e1-359.e11.
  85. Dreier JW, Andersen A-MN, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics* [Internet]. 2014;133(3):e674-88.
  86. Subirana MT. Cardiopatías congénitas: presente y futuro. *Rev Esp Cardiol*.



- 2005;58(12):1381–4.
87. AIUM. AIUM Practice Guideline for the Performance of Ultrasound Examinations of the Head and Neck. *J Ultrasound Med.* 2014;33(2):366–82.
  88. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Br Med J [Internet].* 1999;318(7176):81–5.
  89. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JPA. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1330–5.
  90. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, Simpson J, Sharland G, Carvalho JS, et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: A pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):89–95.
  91. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, Ball RH, Nyberg D a, Comstock CH, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):376–83.
  92. Argyro Syngelaki, Teodora Chelemen, Themistoklis Dagklis LA and KHN, 1Harris. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):90–102.
  93. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):383–9.
  94. Borrell A, Grande M, Bennasar M, Borobio V, Jimenez JM, Stergiotou I, et al. First-trimester detection of major cardiac defects with the use of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):51–7.
  95. C.M. Bilardo, E. Timmerman EP and M van M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses—what should we be telling the parents? *Prenat Diagn.*

- 2010;30(1):93–102.
96. Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N, et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(3):239–43.
97. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. *Obstet Gynecol [Internet]*. 2008;112(3):598–605.
98. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaides KH. Contribution of ductus venosus doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(2):127–34.
99. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart [Internet]*. 2003;89(9):1071–3.
100. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol [Internet]*. 2011;117(6):1384–91.
101. Comstock CH. Normal fetal heart axis and position. *Obstet Gynecol [Internet]*. 1987 Aug [cited 2016 Oct 12];70(2):255–9.
102. COMSTOCK CH. Normal Fetal Heart Axis and Position. *Obs Gynecol*. 1987;70(2):255–9.
103. Ramada S.Smith, Christine H Comstock, Janet S Kirk WL. Ultrasonographic left cardiac axis deviation: A Marker for fetal anomalies. *Obs Gynecol*. 1995;85(2):187–91.
104. Shipp TD, Bromley B, Hornberger LK, Nadel A BB. Levorotation of the fetal cardiac axis: a clue for the presence of congenital heart disease. *Obs Gynecol*. 1995;85(4):97–102.

105. Crane JM, Ash K, Fink N DC. Abnormal fetal cardiac axis in the detection of intrathoracic anomalies and congenital heart disease. *Ultrasound Obs Gynecol.* 1997;10(2):90–3.
106. Comstock, Christine H. Smith R KJ. Right fetal cardiac axis: clinical significance and associated findings. *Obs Gynecol.* 1998;91(4):495–9.
107. Bohun CM, Potts JE, Casey BM, Sandor GGS. A Population-Based Study of Cardiac Malformations and Outcomes Associated With Dextrocardia. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):305–9.
108. Walmsley R, Hishitani T, Sandor GGS, Lim K, Duncan W, Tessier F, et al. Diagnosis and outcome of dextrocardia diagnosed in the fetus. *Am J Cardiol.* 2004;94(1):141–3.
109. Bernasconi a, Azancot a, Simpson JM, Jones a, Sharland GK. Fetal dextrocardia: diagnosis and outcome in two tertiary centres. *Heart.* 2005;91(12):1590–4.
110. Ozkutlu S, Bostan OM, Deren O, Onderoğlu L, Kale G, Güçer S, et al. Prenatal echocardiographic diagnosis of cardiac right/left axis and malpositions according to standardized Cordes technique. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11(2):131–6.
111. Boulton SL, McKenna DS, Cly GC, Webb DC, Bantz J, Sonck J. Cardiac axis in fetuses with abdominal wall defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):785–8.
112. Sinkovskaya E, Horton S, Berkley EM, Cooper JK, Indika S, Abuhamad A. Defining the fetal cardiac axis between 11 + 0 and 14 + 6 weeks of gestation: Experience with 100 consecutive pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):676–81.
113. McBrien A, Howley L, Yamamoto Y, Hutchinson D, Hirose A, Sekar P, et al. Changes in fetal cardiac axis between 8 and 15 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):653–8.
114. Allan LD LS. Intrathoracic cardiac position in the fetus. *Ultrasound Obs Gynecol.* 1993;3(2):93–6.

115. Sinkovskaya ES, Chaoui R, Karl K, Andreeva E, Zhuchenko L, Abuhamad AZ. Fetal cardiac axis and congenital heart defects in early gestation. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):453–60.
116. Zhao Y, Abuhamad S, Sinkovskaya E, Mlynarczyk M, Romary L, Abuhamad A. Cardiac axis shift within the cardiac cycle of normal fetuses and fetuses with congenital heart defect. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(5):558–63.
117. Melorose J, Perroy R, Careas S. Fetal cardiac axis in tetralogy of Fallot: associations with prenatal findings, genetic anomalies and postnatal outcome (ahead of print). *UOG.* 2016;
118. Borrell A, Quintó L, Fortuny A, Boroblo V, Mercadé I, Goncé A, et al. Translucencia nuchal y ductus venoso: Valores de referencia en el primer trimestre de la gestación. *Progresos en Obstet y Ginecol.* 2006;49(8):434–40.
119. Pita Fernández, S. Pértiga Díaz S. Metodología de la Investigación [Internet]. from: <http://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/>
120. Embarazos CDELOS. Embarazo múltiple. *Obstetricia* [Internet]. 2001;(4):395–400. from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-458-2376-7/00019-7>
121. Laboratorio DC, Marina F, Iv A. PÚBLICAS Grupo de Interés Reproducción Asistida. 2016;
122. Nicolaides KH, Falcón O. La ecografía de las 11–13 +6 semanas.
123. INE Intituto nacional estadística. Peso Mujer española 2001 [Internet]. 2001 from: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t25/p442/e01/l0/&file=02006.px&type=pcaxis>
124. Geipel A, Willruth A, Vieten J, Gembruch U, Berg C. Nuchal fold thickness, nasal bone absence or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(5):535–9.

125. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):109–14.
126. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):512–7.
127. Documento sde consenso SEGO. Diagnóstico prenatal en el primer trimestre.. Diaz Recasens y cols. [www.sego.es](http://www.sego.es).
128. América. CINM of H and medicine. EEUU. <http://www.visembryo.com/baby/index.html>. 2014.
129. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14(5):307–10.

